

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-507241

(P2006-507241A)

(43) 公表日 平成18年3月2日(2006.3.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 487/18 (2006.01)	C O 7 D 487/18	C S P 4 C O 5 0
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	4 C O 8 6
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 38 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-529002 (P2004-529002)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成15年8月13日 (2003.8.13)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月5日 (2005.4.5)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2003/001277		LAG
(87) 国際公開番号	W02004/016617		スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セーデルティエ
(87) 国際公開日	平成16年2月26日 (2004.2.26)		
(31) 優先権主張番号	0202430-5	(74) 代理人	100091731
(32) 優先日	平成14年8月14日 (2002.8.14)		弁理士 高木 千嘉
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次

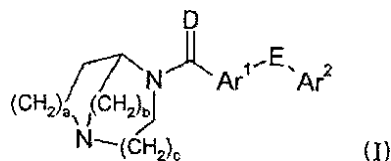
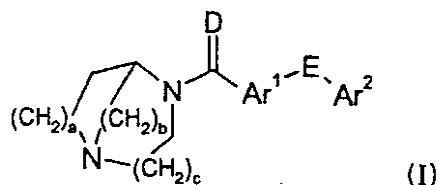
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニコチン性アセチルコリン作用剤としてのピアリアルジアザビシクロアルカンアミド

(57) 【要約】

式 (I) :

【化1】



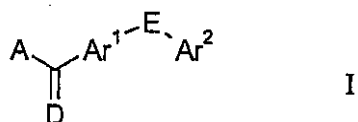
(式中、D、Ar¹、EおよびAr²は明細書で定義したとおりである) のニコチン性アセチルコリン受容体、そのエナンチオマー、製薬上許容される塩、その製造方法、それを含む医薬組成物、ならびに精神障害、知的欠陥障害、アルツハイマー病、学習欠陥、認識欠陥、注意欠陥、記憶喪失、レヴィー小体痴呆、注意欠陥多動傷害、不安症、精神統合失調症、躁病もしくは躁うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥーレット症候群、コリン作用性シナプスの損失が存在する神経変性障害、時差ぼけ、喫煙中止、ニコチン嗜癖、疼痛、潰瘍性大腸炎

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

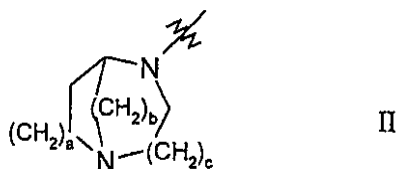
【化 1】



[式中、

A は、式 II :

【化 2】



10

の部分であり；

D は、酸素もしくは硫黄であり；

E は、単結合、酸素、硫黄もしくは NR^3 であり；

Ar^1 は、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員の芳香族ヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ原子の酸素もしくは硫黄は 1 個より多くはない）であるか、または

 Ar^1 は、フェニルであり；

Ar^2 は、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員の芳香族ヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ原子の酸素もしくは硫黄は 1 個より多くはない）であるか、または

 Ar^2 は、フェニルであるか、または

Ar^2 は、8 員もしくは 9 員もしくは 10 員の縮合芳香族炭素環式環、もしくは窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個のヘテロ原子を有する縮合芳香族ヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ原子の酸素または硫黄は 1 個より多くはない）、または 8 員もしくは 9 員もしくは 10 員の芳香族炭素環式環であり；

20

30

環 Ar^1 および Ar^2 は、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_4$ アルキニル、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 NR^1NR^2 、 $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{NR}^2$ 、 OR^2 、 CH_2OR^2 または CO_2R^3 から選択される 0 個、1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されており；

R^1 および R^2 は、それぞれ存在する場合に、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^3$ 、 CO_2R^3 または SO_2R^3 から独立して選択されるか、または

R^1 および R^2 は、組み合わせさせて、 $-(\text{CH}_2)_j\text{G}(\text{CH}_2)_k-$ であり、ここで、G は酸素、硫黄、 NR^3 または結合であり；

40

a、b および c は、それぞれ 1 もしくは 2 であり；

j は、2、3 もしくは 4 であり；

k は、0、1 もしくは 2 であり；そして

R^3 は、それぞれ存在する場合に、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、アリールもしくはヘテロアリールから独立して選択される]

の化合物、またはそのジアステレオイソマー、エナンチオマーもしくは製薬上許容される塩。

【請求項 2】

D が酸素である請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 3】

E が単結合である請求項 2 に記載の化合物。

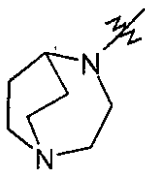
【請求項 4】

E が酸素または NR^3 である請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

A が

【化 3】



II

10

である請求項 1 に記載の化合物、またはそのジアステレオイソマー、エナンチオマーもしくは製薬上許容される塩。

【請求項 6】

Ar^1 が、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員の芳香族ヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ原子の酸素もしくは硫黄は 1 個より多くはない）であるか、または

Ar^1 がフェニルである、

請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはそのジアステレオイソマー、エナンチオマーもしくは製薬上許容される塩。

20

【請求項 7】

Ar^1 がベンゼン環、フラン環またはチオフエン環である請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

Ar^2 が、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員の芳香族ヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ原子の酸素もしくは硫黄は 1 個より多くはない）であるか、もしくはフェニルである、請求項 1 に記載の化合物、またはそのジアステレオイソマー、エナンチオマーもしくは製薬上許容される塩。

【請求項 9】

Ar^2 がベンゼン環、フラン環、チオフエン環またはピリジン環である請求項 8 に記載の化合物。

30

【請求項 10】

Ar^1 上の -E Ar^2 および $\text{C}(=\text{D})\text{A}$ 部分が、相互に対して 1,3 - 関係で位置する、請求項 1 に記載の化合物、またはそのジアステレオイソマー、エナンチオマーもしくは製薬上許容される塩。

【請求項 11】

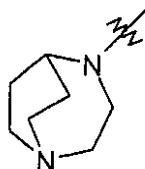
Ar^1 または Ar^2 が、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_4$ アルキニル、 CN 、 NO_2 、 NR^1R^2 、 $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 OR^3 、 CH_2OR^3 、 CO_2R^3 または CF_3 から選択される 0 個または 1 個の置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物、またはそのジアステレオイソマー、エナンチオマーもしくは製薬上許容される塩。

40

【請求項 12】

A が、式 II：

【化 4】



II

50

の部分であり；

D が、酸素であり；

E が、単結合であり；

A r¹ が、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員の芳香族ヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ原子の酸素もしくは硫黄は 1 個より多くはない）であるか、または

A r¹ が、フェニルであり；

A r² が、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員の芳香族ヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ原子の酸素もしくは硫黄は 1 個より多くはない）であるか、または

A r² が、フェニルである、

請求項 1 に記載の化合物、またはそのジアステレオイソマー、エナンチオマーもしくは製薬上許容される塩。

10

【請求項 1 3】

A r¹ がベンゼン環、フラン環またはチオフエン環である請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

相互に対して 1, 3 - 関係で位置する基 - E A r² および C(=O)A を有し、そして A r² が、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、C₂ - C₄ アルケニル、C₂ - C₄ アルキニル、CN、NO₂、NR¹R²、CH₂NR¹R²、OR¹、CH₂OR¹、CO₂R³ または CF₃ から選択される 0 個または 1 個の置換基を有する、

20

請求項 1 に記載の化合物、またはそのジアステレオイソマー、エナンチオマーもしくは製薬上許容される塩。

【請求項 1 5】

下記：

(1, 4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(ビフェニル-3-イル)メタノン；

(1, 4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(3-(2-ピリジル)フェニル)メタノン；

(1, 4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(3-(3-ピリジル)フェニル)メタノン；

30

(1, 4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(3-(4-ピリジル)フェニル)メタノン；

(1, 4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(3-(フラン-2-イル)フェニル)メタノン；

(1, 4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(3-(フラン-3-イル)フェニル)メタノン；

(1, 4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(3-(チオフエン-2-イル)フェニル)メタノン；

(1, 4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(3-(チオフエン-3-イル)フェニル)メタノン；

40

(1, 4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(ビフェニル-4-イル)メタノン；

(1, 4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(4-(2-ピリジル)フェニル)メタノン；

(1, 4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(4-(3-ピリジル)フェニル)メタノン；

(1, 4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(4-(4-ピリジル)フェニル)メタノン；

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

50

(1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (4 - (フラン - 3 - イル)
フラン - 2 - イル) メタノン ;

(1,4 - ジアザビシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) (4 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) メタノン ; または

50

(1, 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (4 - (チオフェン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル) メタノン ;

から選択される請求項 1 に記載の化合物、またはそのジアステレオイソマー、エナンチオマーもしくは製薬上許容される塩。

【請求項 16】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 15 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 15 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

精神障害、知的欠陥障害、 γ ニコチン受容体の活性化が有益であるヒトの疾患または症状、アルツハイマー病、学習欠陥、認識欠陥、注意欠陥、記憶喪失、レヴィー小体痴呆、注意欠陥多動障害、不安症、精神統合失調症、躁病もしくは躁うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥーレット症候群、コリン作用性シナプスの損失が存在する神経変性障害、時差ぼけ、喫煙中止、ニコチン含有物への曝露に起因するものを含むニコチン嗜癖、疼痛、潰瘍性大腸炎または過敏性腸管症候群の治療または予防のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 15 の何れか 1 項に記載の化合物の使用。

10

【請求項 19】

請求項 1 ~ 15 の何れか 1 項に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、精神障害、知的欠陥障害、 γ ニコチン受容体の活性化が有益であるヒトの疾患または状態、アルツハイマー病、学習欠陥、認識欠陥、注意欠陥、記憶喪失、レヴィー小体痴呆、注意欠陥多動障害、不安症、精神統合失調症、躁病もしくは躁うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥーレット症候群、コリン作用性シナプスの損失が存在する神経変性障害、時差ぼけ、喫煙中止、ニコチン含有物への曝露に起因するものを含むニコチン嗜癖、疼痛または潰瘍性大腸炎の治療または予防方法。

20

【請求項 20】

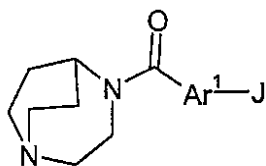
請求項 1 ~ 15 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物を、少なくとも 1 種の製薬上許容される賦形剤または希釈剤と一緒に含む医薬組成物。

【請求項 21】

式 VI :

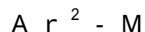
【化 5】

30



VI

(式中、J は、環 Ar^2 との結合が形成される環 Ar^1 の位置にあるハロゲンまたは OSO_2CF_3 置換基を示す) の化合物を、有機金属触媒および溶剤の存在下に、式 VII :



VII

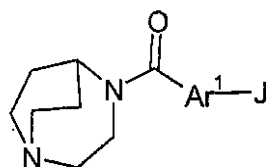
の有機金属化合物と反応させることを含む、請求項 1 ~ 15 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物の製造方法。

40

【請求項 22】

式 VI :

【化 6】



VI

(式中、

Ar^1 は、ベンゼン、フランまたはチオフェン環であり；

10

Jは、ハロゲンまたは OSO_2CF_3 であり、ただし、 Ar^1 がベンゼン環である場合には、Jは、カルボキサミド基に対してメタ位またはパラ位にあるハロゲンまたは OSO_2CF_3 のみを示すことができる)

の化合物、またはそのエナンチオマーもしくはその製薬上許容される塩。

【請求項 23】

下記：

(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-ブロモフラン-2-イル)メタノン；

20

(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-ブロモチオフェン-2-イル)メタノン；

(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(3-ブロモフェニル)メタノン；

(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(4-ブロモフェニル)メタノン；

(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(3-ヨードフェニル)メタノン；

(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(4-ヨードフェニル)メタノン；

(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(4-ブロモチオフェン-2-イル)メタノン；

30

(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-ブロモチオフェン-3-イル)メタノン；

(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-ブロモフラン-2-イル)メタノン；

(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-ブロモフラン-2-イル)メタノン；および

(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-ブロモフラン-2-イル)メタノン

から選択される請求項 22 に記載の化合物、またはそのエナンチオマーもしくはその製薬上許容される塩。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジアザビシクロアルカンアミドまたはその製薬上許容される塩、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、および治療におけるそれらの使用に関する。本発明はまた、ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)のためのリガンドである化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

低下したコリン作用性機能を伴うある範囲の障害、例えばアルツハイマー病、認識また

50

は注意障害、不安症、うつ病、喫煙中断、神経保護、情緒統合失調症、無痛覚症、トゥーレット症候群およびパーキンソン病の治療において、ニコチン性アセチルコリン受容体と結合する化合物を使用することは、McDonald ら(1995) “Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology”, Chapter 5 in Annual Reports in Medical Chemistry, vol.30, pp.41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA; および Williams ら(1994) “Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors”, Drug News & Perspectives, vol.7, pp.205-223 で論じられている。

【発明の開示】

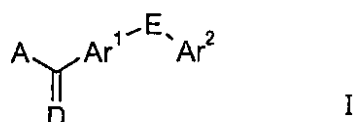
【課題を解決するための手段】

【0003】

10

本発明者らは、式 I の化合物：

【化 1】

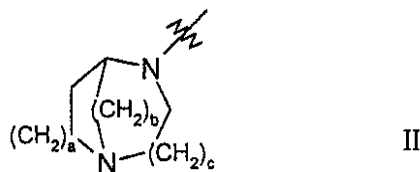


[式中：

A は、式 II の部分：

【化 2】

20



であり；

D は、酸素もしくは硫黄であり；

E は、単結合、酸素、硫黄もしくは NR^3 であり；

Ar^1 は、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員の芳香族ヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ原子の酸素もしくは硫黄は 1 個より多くはない）であるか、または

30

Ar^1 は、フェニルであり；

Ar^2 は、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員の芳香族ヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ原子の酸素もしくは硫黄は 1 個より多くはない）であるか、または

Ar^2 は、フェニルであるか、または

Ar^2 は、8 員もしくは 9 員もしくは 10 員の縮合芳香族炭素環式環、もしくは窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個のヘテロ原子を有する縮合芳香族ヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ原子の酸素または硫黄は 1 個より多くはない）、または 8 員もしくは 9 員もしくは 10 員の芳香族炭素環式環であり；

40

環 Ar^1 および Ar^2 は、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_4$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_4$ アルキニル、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 NR^1NR^2 、 $\text{CH}_2\text{NR}^1\text{NR}^2$ 、 OR^2 、 CH_2OR^2 または CO_2R^3 から選択される 0 個、1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されており；

R^1 および R^2 は、それぞれ存在する場合に、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^3$ 、 CO_2R^3 または SO_2R^3 から独立して選択されるか、または

R^1 および R^2 は、組み合わさって、 $-(\text{CH}_2)_j\text{G}(\text{CH}_2)_k-$ であり、ここで、G は酸素、硫黄、 NR^3 または結合であり；

a、b および c は、それぞれ 1 もしくは 2 であり；

50

j は、2、3もしくは4であり；

k は、0、1もしくは2であり；そして

R^3 は、それぞれ存在する場合に、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、アリールもしくはヘテロアリールから独立して選択される]

またはそのジアステレオイソマー、エナンチオマーもしくは製薬上許容される塩を発明した。

【0004】

本発明の一つの実施形態は、Dが酸素である化合物を含む。

本発明の別の実施形態は、Eが単結合である化合物を含む。

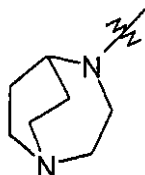
本発明のさらに別の実施形態は、Eが酸素または NR^3 である化合物を含む。

10

【0005】

本発明の特別な実施形態は、Aが

【化3】



II

である化合物、またはそのジアステレオイソマー、エナンチオマーもしくは製薬上許容される塩を含む。

20

【0006】

本発明の特別な化合物は、 Ar^1 が、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の芳香族ヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ原子の酸素または硫黄は1個より多くはない）であるか、または Ar^1 がフェニルである化合物である。

本発明の特別な化合物はまた、 Ar^1 がベンゼン環、フラン環またはチオフェン環である化合物である。

【0007】

本発明の特別な化合物はまた、 Ar^2 が、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の芳香族ヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ原子の酸素または硫黄は1個より多くはない）、またはフェニルである化合物である。

30

本発明の特別な化合物はまた、 Ar^2 がベンゼン環、フラン環、チオフェン環またはピリジン環である化合物である。

【0008】

本発明の特別な化合物はまた、 Ar^1 上の $-EAr^2$ および $C(=D)A$ 部分が、相互に対して1,3-関係で位置する化合物である。

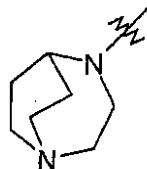
本発明の特別な化合物はまた、 Ar^1 または Ar^2 が、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 CN 、 NO_2 、 NR^1NR^2 、 $CH_2NR^1NR^2$ 、 OR^3 、 CH_2OR^3 、 CF_3 または CO_2R^3 から選択される0個または1個の置換基で置換されている化合物である。

40

【0009】

本発明の特別な化合物はまた、Aが、式IIの部分：

【化 4】



II.

であり；

D が、酸素であり；

E が、単結合であり；

10

$A r^1$ が、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員の芳香族ヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ原子の酸素もしくは硫黄は 1 個より多くはない）であるか、または

$A r^1$ が、フェニルであり；

$A r^2$ が、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 個、2 個もしくは 3 個のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員の芳香族ヘテロ環式環（ここで、該ヘテロ原子の酸素もしくは硫黄は 1 個より多くはない）であるか、または

$A r^2$ が、フェニルである化合物、

またはそのジアステレオイソマー、エナンチオマーもしくは製薬上許容される塩である。

20

【0010】

本発明のさらに特別な化合物は、 $A r^1$ がベンゼン環、フラン環またはチオフェン環である化合物である。

本発明の特別な化合物はまた、相互に対して 1,3 - 関係で位置する基 - $E A r^2$ および $C(=O)A$ を有し、そして $A r^2$ が、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 CN 、 NO_2 、 NR^1NR^2 、 $CH_2NR^1NR^2$ 、 OR^1 、 CH_2OR^1 、 CO_2R^3 または CF_3 から選択される 0 個または 1 個の置換基を有する化合物である。

【0011】

本発明の最も特別な化合物は、下記の化合物を包含する：

(1,4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(ビフェニル - 3 - イル)メ
タノン；

30

(1,4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(3 - (2 - ピリジル)フェ
ニル)メタノン；

(1,4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(3 - (3 - ピリジル)フェ
ニル)メタノン；

(1,4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(3 - (4 - ピリジル)フェ
ニル)メタノン；

(1,4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(3 - (フラン - 2 - イル)
フェニル)メタノン；

(1,4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(3 - (フラン - 3 - イル)
フェニル)メタノン；

40

(1,4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(3 - (チオフェン - 2 - イ
ル)フェニル)メタノン；

(1,4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(3 - (チオフェン - 3 - イ
ル)フェニル)メタノン；

(1,4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(ビフェニル - 4 - イル)メ
タノン；

(1,4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(4 - (2 - ピリジル)フェ
ニル)メタノン；

(1,4 - ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(4 - (3 - ピリジル)フェ

50

ニル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(4-(4-ピリジル)フェニル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(4-(フラン-2-イル)フェニル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(4-(フラン-3-イル)フェニル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(4-(チオフェン-3-イル)フェニル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-フェニルフラン-2-イル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-(2-ピリジル)フラン-2-イル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-(3-ピリジル)フラン-2-イル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-(4-ピリジル)フラン-2-イル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-(フラン-2-イル)フラン-2-イル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-(フラン-3-イル)フラン-2-イル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-(チオフェン-2-イル)フラン-2-イル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-(チオフェン-3-イル)フラン-2-イル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-フェニルチオフェン-3-イル)メタノン、別名(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(2-フェニルチオフェン-4-イル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-(2-ピリジル)チオフェン-3-イル)メタノン、別名(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(2-(2-ピリジル)チオフェン-4-イル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-(3-ピリジル)チオフェン-3-イル)メタノン、別名(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(2-(3-ピリジル)チオフェン-4-イル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-(4-ピリジル)チオフェン-3-イル)メタノン、別名(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(2-(4-ピリジル)チオフェン-4-イル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-(フラン-2-イル)チオフェン-3-イル)メタノン、別名(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(2-(フラン-2-イル)チオフェン-4-イル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-(フラン-3-イル)チオフェン-3-イル)メタノン、別名(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(2-(フラン-3-イル)チオフェン-4-イル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-(チオフェン-2-イル)チオフェン-3-イル)メタノン、別名(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(2-(チオフェン-2-イル)チオフェン-4-イル)メタノン;

(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-(チオフェン-3-イル)チオフェン-3-イル)メタノン、別名(1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ

10

20

30

40

50

- 4 - イル) (2 - (チオフェン - 3 - イル) チオフェン - 4 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (4 - フェニルフラン - 2 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (4 - (2 - ピリジル) フラン - 2 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (4 - (3 - ピリジル) フラン - 2 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (4 - (4 - ピリジル) フラン - 2 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (4 - (フラン - 2 - イル) フラン - 2 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (4 - (フラン - 3 - イル) フラン - 2 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (4 - (チオフェン - 2 - イル) フラン - 2 - イル) メタノン ; および
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (4 - (チオフェン - 3 - イル) フラン - 2 - イル) メタノン。

10

【 0 0 1 2 】

本発明の他の化合物は、下記のものである :

(1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (5 - フェニルチオフェン - 2 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (5 - (2 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (5 - (3 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (5 - (4 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (5 - (フラン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (5 - (フラン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (5 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) メタノン ; および
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (5 - (チオフェン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル) メタノン。

20

30

【 0 0 1 3 】

本発明のさらに他の化合物は、下記のものである :

(1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (2 - フェニルフラン - 4 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (2 - (2 - ピリジル) フラン - 4 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (2 - (3 - ピリジル) フラン - 4 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (2 - (4 - ピリジル) フラン - 4 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (2 - (フラン - 2 - イル) フラン - 4 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (2 - (フラン - 3 - イル) フラン - 4 - イル) メタノン ;
 (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (2 - (チオフェン - 2 - イル) フラン - 4 - イル) メタノン ;

40

50

ル)フラン - 4 - イル)メタノン;

(1,4 - ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(2 - (チオフェン - 3 - イル)フラン - 4 - イル)メタノン;

(1,4 - ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(4 - フェニルチオフェン - 2 - イル)メタノン;

(1,4 - ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(4 - (2 - ピリジル)チオフェン - 2 - イル)メタノン;

(1,4 - ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(4 - (3 - ピリジル)チオフェン - 2 - イル)メタノン;

(1,4 - ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(4 - (4 - ピリジル)チオフェン - 2 - イル)メタノン;

(1,4 - ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(4 - (フラン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル)メタノン;

(1,4 - ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(4 - (フラン - 3 - イル)チオフェン - 2 - イル)メタノン;

(1,4 - ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(4 - (チオフェン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル)メタノン; および

(1,4 - ジアザピシクロ[3.2.2]ノナ - 4 - イル)(4 - (チオフェン - 3 - イル)チオフェン - 2 - イル)メタノン。

10

20

【0014】

本発明の全ての実施形態および特別な形態は、上記化合物の全てのエナンチオマー、ジアステレオイソマーならびに製薬上許容される誘導体および塩を包含する。

本発明の化合物は、ニコチンアセチルコリン受容体の強力なリガンドである。

【0015】

製薬上許容される誘導体は、溶媒和物および塩を包含する。例えば、式Iの化合物は、慣用の製薬上許容される酸のような酸、例えばマレイン酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、酢酸、フマル酸、サリチル酸、クエン酸、乳酸、マンデル酸、酒石酸およびメタンスルホン酸との酸付加塩を形成することができる。

【0016】

本発明の化合物は、7ニコチン受容体の活性化が有益であるヒトの疾患または症状の治療、ならびに精神障害または知的欠陥障害の治療または予防に有用である。このような症状、疾患または障害の例は、アルツハイマー病、学習欠陥、認識欠陥、注意欠陥、記憶喪失、注意欠陥多動障害、不安症、精神統合失調症、躁病もしくは躁うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥーレット症候群、コリン作用性シナプスの損失が存在する神経変性障害、時差ぼけ、喫煙中止、ニコチン含有生成物への曝露に起因するものを含むニコチン嗜癖、疼痛、潰瘍性大腸炎または過敏性腸管症候群である。

30

【0017】

本明細書で用いられるように、別に指示しない限り、「C₁ - C₄アルキル」は、単独であろうが他の基の部分であろうが、メチル、エチル、n - プロピル、n - ブチル、i - プロピル、i - ブチル、t - ブチル、s - ブチル部分を包含するが、これらに限定されるものではなく、C₁ - C₄アルキル基は直鎖状または分枝状であってよく、そしてC₃ - C₄アルキル基は環状アルキル部分であるシクロプロピルおよびシクロブチルを包含する。ここで挙げたアルキル基は1個、2個または3個のハロゲン置換基を有することができる。

40

【0018】

本明細書で用いられるように、別に指示しない限り、「C₂ - C₄アルケニル」は、1 - プロペニル、2 - プロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニルおよび3 - ブテニルを包含するが、これらに限定されるものではない。

本明細書で用いられるように、別に指示しない限り、「C₂ - C₄アルキニル」は、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニルおよび3 - ブチニルを包含するが、これらに限定されるものではない。

50

【 0 0 1 9 】

本明細書で用いられるように、別に指示しない限り、アリールは、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 CN 、 NO_2 および CF_3 から選択される1個、2個または3個の置換基を有してもよいフェニル環を指す。

本明細書で用いられるように、別に指示しない限り、ヘテロアリアルは、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子を有する 5 員または 6 員の芳香族またはヘテロ芳香族の環を指し、ただし、ヘテロ芳香族環は少なくとも 1 個の窒素、酸素または硫黄原子を有する。

本明細書で用いられるように、別に指示しない限り、ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。

【 0 0 2 0 】

製造方法

以下の反応スキームおよび本文において、A、E、Ar¹およびAr²は、別に指示しない限り、式Iについて上記で定義したとおりである。

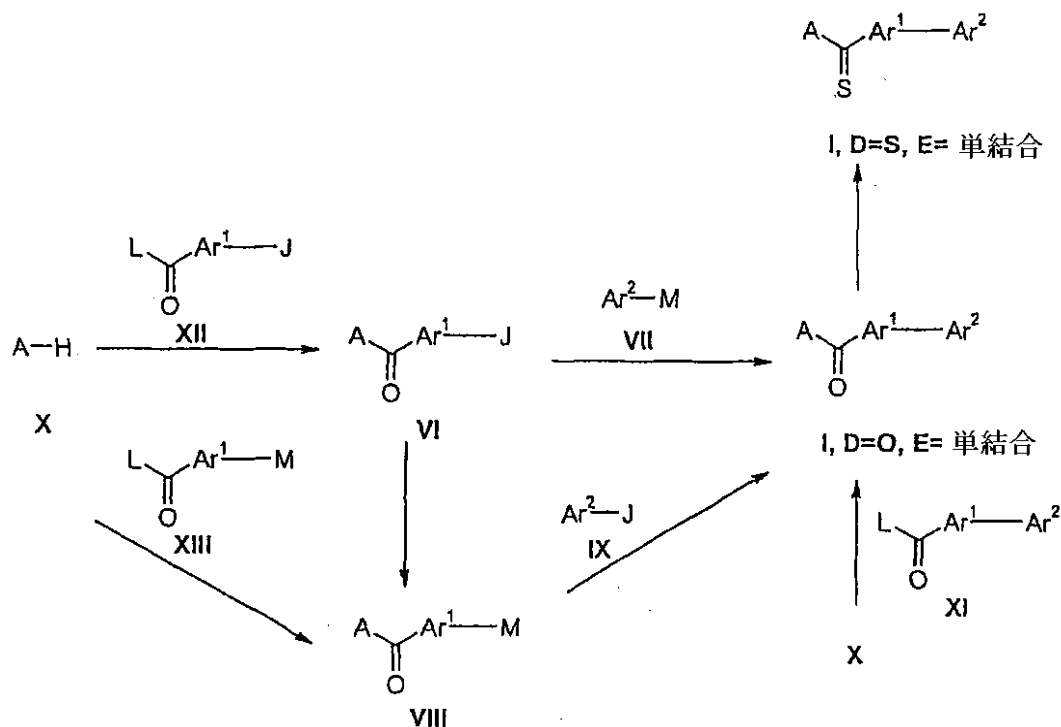
E が単結合を示してもよい式 I の化合物は、スキーム 1 で概説する方法により製造することができる。

【 0 0 2 1 】

【化 5】

スキーム 1

20



30

40

【 0 0 2 2 】

Dが酸素であり、Eが単結合である式Iの化合物は、Jが、環Ar²との結合が形成される環Ar¹の位置にあるハロゲンまたはOSO₂CF₃置換基である式VIの化合物から、好適な有機金属触媒および溶剤の存在下に、適切な式VIIの有機金属化合物と反応させることにより製造することができる。好適な式VIIの化合物は、MがB(OH)₂であるボロン酸、およびMが好適なトリアルキルスタニル基、例えばトリメチルスタニルまたはトリ-n-ブチルスタニルである有機錫化合物を包含する。好適な有機金属触媒は、パラジウム(0)錯体、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)と好適なトリアリールホスフィン

50

またはトリアリールアルシン配位子、例えばトリフェニルホスフィン、トリ(*o* - トリル)ホスフィンまたはトリフェニルアルシンとの組み合わせを包含する。

【 0 0 2 3 】

好適な溶剤は、不活性エーテル溶剤、例えば 1, 2 - ジメトキシエタン、テトラヒドロフランまたは 1, 4 - ジオキサン、またはアルコール、例えばエタノール、またはその混合物を包含する。式 VII の化合物がボロン酸である場合には、他の試薬に加えて、好適な塩基を存在させることが好ましい。好適な塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムおよび水酸化バリウムを包含する。この反応は、0 ~ 120 の温度、好ましくは 60 ~ 120 の温度で行われる。

【 0 0 2 4 】

D が酸素であり、E が単結合である式 I の化合物は、式 VIII の有機金属化合物から、好適な有機金属触媒および溶剤の存在下に、J がハロゲンまたは OSO_2CF_3 である式 IX の化合物と反応させることにより製造することもできる。好適な式 VIII の化合物は、M が $\text{B}(\text{OH})_2$ であるボロン酸、および M が好適なトリアルキルスタンニル基、例えばトリメチルスタンニルまたはトリ - *n* - ブチルスタンニルである有機錫化合物を包含する。

【 0 0 2 5 】

好適な有機金属触媒は、パラジウム(0)錯体、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)と好適なトリアリールホスフィンまたはトリアリールアルシン配位子、例えばトリフェニルホスフィン、トリ(*o* - トリル)ホスフィンまたはトリフェニルアルシンとの組み合わせを包含する。

【 0 0 2 6 】

好適な溶剤は、不活性エーテル溶剤、例えば 1, 2 - ジメトキシエタン、テトラヒドロフランまたは 1, 4 - ジオキサン、またはアルコール、例えばエタノール、またはその混合物を包含する。

式 VIII の化合物がボロン酸である場合には、他の試薬に加えて、好適な塩基を存在させることが好ましい。好適な塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムおよび水酸化バリウムを包含する。この反応は、0 ~ 120 の温度、好ましくは 60 ~ 120 の温度で行われる。

【 0 0 2 7 】

D が酸素であり、E が単結合である式 I の化合物は、式 X の化合物から、好適なアシル化手順を用いて、L が好適な脱離基である式 XI の化合物と反応させることにより製造することもできる。好適な脱離基 L は、OH、ハロゲン、Oアルキル、Oアリール、OCOアルキル、OCOアリールを包含する。好適なアシル化手順は、式 X の化合物を、好適な溶剤中で 0 ~ 120 において、式 XI の化合物で処理することを伴う。反応を生じさせるために、塩基の存在、または $\text{Y} = \text{OH}$ である場合にはカップリング剤の存在が必要なこともある。反応に好適な塩基は、4 - (N, N - ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミンを包含する。好ましい塩基は N, N - ジイソプロピルエチルアミンである。L = OH である場合に好適なカップリング剤は、カルボジイミド、例えば 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩；ホスホニウム試薬、例えばベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートまたはベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート；およびウロニウム試薬、例えば O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)を包含する。好ましいカップリング剤は O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートである。反応に好適な溶剤は、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランまたはクロロホルムを包含する。好ましい溶剤は N, N - ジメチルホルムアミドである。この反応は、好ましくは 0 ~ 50 の温度、最も好ましくは 20 ~ 30 の温度で行われる。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 8 】

Dが硫黄であり、Eが単結合である式Iの化合物は、Dが酸素であり、Eが単結合である式Iの化合物から、好適な溶剤中で、好適な硫化物と反応させることにより製造することができる。好ましい硫化物は、リン硫化物、特に4-メトキシフェニルチオノホスフィンスルフィド二量体(「ローソン試薬」)、および五硫化ニリンである。反応に好適な溶剤は、アリール炭化水素溶剤、例えばトルエンまたはキシレンを包含する。この反応は、0~200の温度、好ましくは50~180の温度で行われる。

【 0 0 2 9 】

Jがハロゲンである特定の式VIの化合物は、Jが水素である式VIの化合物から、好適な溶剤中で、好適なハロゲン化剤と反応させることにより製造することができる。好適なハロゲン化剤は臭素を包含する。好適な溶剤は酢酸を包含する。この反応は、好ましくは0~50の温度、最も好ましくは0~25の温度で行われる。

【 0 0 3 0 】

Jが OSO_2CF_3 である式VIの化合物は、JがOHである式VIの化合物から、塩基および好適な溶剤の存在下に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物または他のトリフルオロメタンスルホン化剤と反応させることにより製造することができる。好適な塩基は、ピリジンおよび2,6-ジ-t-ブチルピリジンを包含する。この反応は、好ましくは-78~120の温度、最も好ましくは-78~0の温度で行われる。

【 0 0 3 1 】

Jが水素、ハロゲン、OHまたは OSO_2CF_3 である式VIの化合物は、式Xの化合物から、好適なアシル化手順を用いて、Lが好適な脱離基であり、Jが水素、ハロゲン、OHまたは OSO_2CF_3 である式XIIの化合物と反応させることにより製造することができる。好適な脱離基Lは、OH、ハロゲン、Oアルキル、Oアリール、OCOアルキル、OCOアリールを包含する。好適なアシル化手順は、式Xの化合物を、好適な溶剤中で0~120において、式XIIの化合物で処理することを伴う。反応を生じさせるために、塩基の存在、またはL=OHである場合にはカップリング剤の存在が必要なこともある。反応に好適な塩基は、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンを包含する。好ましい塩基はN,N-ジイソプロピルエチルアミンである。Y=OHである場合に好適なカップリング剤は、カルボジイミド、例えば1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩;ホスホニウム試薬、例えばベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートまたはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート;およびウロニウム試薬、例えばO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートを含む。好ましいカップリング剤はO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートである。反応に好適な溶剤は、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランまたはクロロホルムを包含する。好ましい溶剤はN,N-ジメチルホルムアミドである。この反応は、好ましくは0~50の温度、最も好ましくは20~30の温度で行われる。

【 0 0 3 2 】

Mが $\text{B}(\text{OH})_2$ である式VIIIの化合物は、Jが水素、ハロゲンまたは OSO_2CF_3 である式VIの化合物から、当業者に公知の方法により製造することができる。例えば、Jが水素またはハロゲンである式VIの化合物は、相当するアリールリチウムまたはアリールマグネシウム化合物への変換、次いでトリメチルボレートとの反応ののち、得られたボレートエステルの加水分解により、Mが $\text{B}(\text{OH})_2$ である式VIIIの化合物に変換することができる。この反応は、好適な溶剤、例えばテトラヒドロフラン中で行われる。別法として、Jがハロゲンまたは OSO_2CF_3 である式VIの化合物は、ビス(ピナコラート)ジボロンおよび有機金属触媒との反応ののち、得られたボレートエステルの加水分解により、Mが $\text{B}(\text{OH})_2$ である式VIIIの化合物に変換することができる。このような変換を行うための典

型的な手順については、例えば、Organic Synthesis, 1963, Coll. Vol.4, 68; J. Org. Chem. 1995, 60, 7508 を参照されたい。

【 0 0 3 3 】

Mがトリアルキルスタンニル基である式VIIIの化合物は、Jが水素、ハロゲンまたは OSO_2CF_3 である式VIの化合物から、当業者に公知の方法により製造することができる。例えば、Jが水素またはハロゲンである化合物は、相当するアリールリチウムまたはアリールマグネシウム化合物への変換ののち、適切なトリアルキルスタンニルハライドとの反応により、Mがトリアルキルスタンニル基である式VIIIの化合物に変換することができる。この反応は、好適な不活性溶剤、例えばテトラヒドロフラン中で行われる。この反応は、 $-78 \sim 20$ の温度、好ましくは $-78 \sim 0$ で行われる。別法として、Jがハロゲンまたは OSO_2CF_3 である式VIの化合物は、適切なビス(トリアルキル錫)との反応により、Mがトリアルキルスタンニル基である式VIIIの化合物に変換することができる。この反応は、好適な不活性溶剤、例えばテトラヒドロフラン中で、好適な有機金属触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)の存在下に行われる。この反応は、 $0 \sim 150$ の温度、好ましくは $20 \sim 100$ の温度で行われる。

10

【 0 0 3 4 】

Mが $\text{B}(\text{OH})_2$ またはトリアルキルスタンニル基である式VIIIの化合物は、式Xの化合物から、好適なアシル化手順を用いて、Lが好適な脱離基であり、Mが $\text{B}(\text{OH})_2$ またはトリアルキルスタンニル基である好適な式XIIIの化合物と反応させることにより製造することができる。好適な脱離基Lは、OH、ハロゲン、Oアルキル、Oアリール、OCOアルキル、OCOアリールを包含する。好適なアシル化手順は、式Xの化合物を、好適な溶剤中で $0 \sim 120$ において、式XIIIの化合物で処理することを伴う。反応を生じさせるために、塩基の存在、または $\text{L} = \text{OH}$ である場合にはカップリング剤の存在が必要なものもある。反応に好適な塩基は、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンを包含する。好ましい塩基はN,N-ジイソプロピルエチルアミンである。L=OHである場合に好適なカップリング剤は、カルボジイミド、例えば1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩；ホスホニウム試薬、例えばベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートまたはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート；およびウロニウム試薬、例えばO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートを含む。好ましいカップリング剤はO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートである。反応に好適な溶剤は、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランまたはクロロホルムを包含する。好ましい溶剤はN,N-ジメチルホルムアミドである。この反応は、好ましくは $0 \sim 50$ の温度、最も好ましくは $20 \sim 30$ の温度で行われる。

20

30

【 0 0 3 5 】

式XIの化合物は、Jが、環 Ar^2 との結合が形成される環 Ar^1 の位置にあるハロゲンまたは OSO_2CF_3 置換基である式XIIの化合物から、好適な有機金属触媒および溶剤の存在下に、適切な式VIIの有機金属化合物と反応させることにより製造することができる。好適な式VIIの化合物は、Mが $\text{B}(\text{OH})_2$ であるボロン酸、およびMが好適なトリアルキルスタンニル基、例えばトリメチルスタンニルまたはトリ-n-ブチルスタンニルである有機錫化合物を包含する。好適な有機金属触媒は、パラジウム(0)錯体、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)と好適なトリアリールホスフィンまたはトリアリールアルシン配位子、例えばトリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィンまたはトリフェニルアルシンとの組み合わせを包含する。好適な溶剤は、不活性エーテル溶剤、例えば1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン、またはアルコール、例えばエタノール、またはその混合物を包含する。式VIIの化合物がボロン酸である

40

50

場合には、他の試薬に加えて、好適な塩基を存在させることが好ましい。好適な塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムおよび水酸化バリウムを包含する。この反応は、 $0 \sim 120$ の温度、好ましくは $60 \sim 120$ の温度で行われる。

【0036】

式XIの化合物は、式XIIIの化合物から、好適な有機金属触媒および溶剤の存在下に、Jがハロゲンまたは OSO_2CF_3 である式IXの化合物と反応させることにより製造することもできる。好適な式XIIIの化合物は、Mが $\text{B}(\text{OH})_2$ であるボロン酸、およびMが好適なトリアルキルスタンニル基、例えばトリメチルスタンニルまたはトリ-n-ブチルスタンニルである有機錫化合物を包含する。好適な有機金属触媒は、パラジウム(0)錯体、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)と好適なトリアリールホスフィンまたはトリアリールアルシン配位子、例えばトリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィンまたはトリフェニールアルシンの組み合わせを包含する。好適な溶剤は、不活性エーテル溶剤、例えば1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランまたは1,4-ジオキサン、またはアルコール、例えばエタノール、またはその混合物を包含する。式VIIIの化合物がボロン酸である場合には、他の試薬に加えて、好適な塩基を存在させることが好ましい。好適な塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムおよび水酸化バリウムを包含する。この反応は、 $0 \sim 120$ の温度、好ましくは $60 \sim 120$ の温度で行われる。

10

【0037】

式VIIの化合物および式XIIIの化合物は、市販されているか、または当業者に公知の方法により製造することができる。特に、アリールハライドもしくはヘテロアリールハライドをアリールもしくはヘテロアリールボロン酸またはアリールもしくはヘテロアリールトリアルキルスタンナンに変換する方法は、当業者に公知であり、Jがハロゲンである式IXの化合物を式VIIの化合物に、および、Jがハロゲンである式XIIの化合物を式XIIIの化合物に変換する方法を提供する。例えば、ボロン酸は、アリールもしくはヘテロアリールハライドから、アリールリチウムもしくはアリールマグネシウム化合物への変換によるか、またはビス(ピナコラート)ジボロンおよび有機金属触媒との反応ののち、得られたボレートエステルの加水分解により合成することができる(Organic Synthesis, 1963, Coll. Vol.4, 68; J. Org. Chem. 1995, 60, 7508 参照)。トリアルキルスタンナンは、アリールもしくはヘテロアリールハライドから、アリールリチウムもしくはアリールマグネシウム化合物への変換ののち、適切なクロロトリアルキル錫との反応によるか、または適切なビス(トリアルキル錫)および有機金属触媒との反応により合成することができる。

20

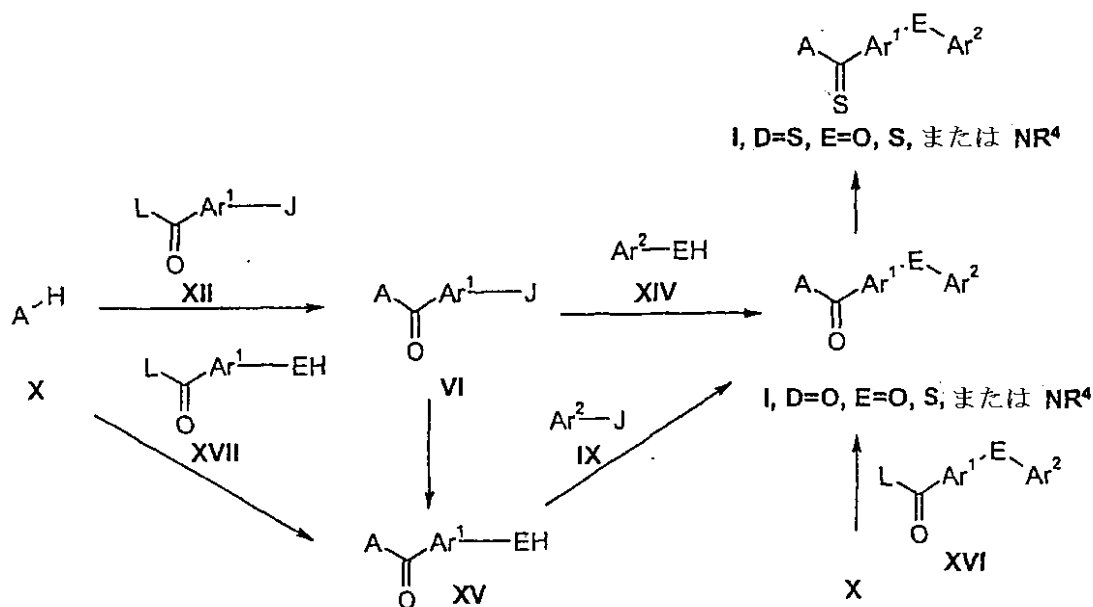
30

【0038】

Eが酸素、硫黄または NR^3 である式Iの化合物は、スキーム2で概説する方法により製造することができる。

【化 6】

スキーム 2



10

20

【0039】

Dが酸素であり、Eが NR^3 である式Iの化合物は、Jが、窒素との結合が形成される環 Ar^2 の位置にあるハロゲンまたは OSO_2CF_3 置換基である式VIの化合物から、EHが NHR^3 である適切な式XIVのアミンと反応させることにより製造することができる。この反応は、不活性溶剤中で好適な強塩基の存在下に加熱することにより行うことができる。好適な不活性溶剤は、エーテル溶剤、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンまたはジ(2-メトキシエチル)エーテル、炭化水素溶剤、例えばベンゼンまたはトルエン、またはアミド溶剤、例えばジメチルホルムアミドまたはN-メチル-2-ピロリドンを含む。好ましい溶剤はテトラヒドロフランである。好適な強塩基は、アルカリ金属アルコキシドまたはアミド塩基、例えばナトリウムt-ブトキシドまたはカリウムt-ブトキシド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドを含む。好ましい強塩基はナトリウムt-ブトキシドである。この反応は、有機金属触媒を必要とすることがあるか、またはその存在下に行うことが好ましい。好適な有機金属触媒は、パラジウム(0)と好適なホスフィン配位子、好ましくはトリアリールホスフィン配位子、最も好ましくは二座配位トリアリールホスフィン配位子との錯体を包含する。好ましい配位子は、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチルまたは1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンを含む。触媒は、好適なパラジウム(0)源、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)とホスフィン配位子との組み合わせにより合成することができ、予め形成してもよく、またはパラジウム源およびホスフィン配位子を反応混合物に含めることによりその場で形成してもよい。この反応は、0~150の温度、好ましくは60~120の温度で行われる。

30

40

【0040】

Dが酸素であり、Eが R^3 である式Iの化合物は、Jが、窒素との結合が形成される環 Ar^2 の位置にあるハロゲンまたは OSO_2CF_3 置換基である式IXの化合物から、EHが NHR^3 である適切な式XVのアミンと反応させることにより製造することもできる。この反応は、不活性溶剤中で好適な強塩基の存在下に加熱することにより行うことができる。好適な不活性溶剤は、エーテル溶剤、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンまたはジ(2-メトキシエチル)エーテル、炭化水素溶剤、例えばベンゼンまたはトルエン、またはアミド溶剤、例えばジメチルホルムアミドまたはN

50

- メチル - 2 - ピロリドンを含む。好ましい溶剤はテトラヒドロフランである。好適な強塩基は、アルカリ金属アルコキシドまたはアミド塩基、例えばナトリウム *t* - ブトキシドまたはカリウム *t* - ブトキシド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドを含む。好ましい強塩基はナトリウム *t* - ブトキシドである。この反応は、有機金属触媒を必要とすることがあるか、またはその存在下に行うことが好ましい。好適な有機金属触媒は、パラジウム(0)と好適なホスフィン配位子、好ましくはトリアリールホスフィン配位子、最も好ましくは二座配位トリアリールホスフィン配位子との錯体を含む。好ましい配位子は、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルまたは1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンを含む。触媒は、好適なパラジウム(0)源、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)とホスフィン配位子との組み合わせにより合成することができ、予め形成してもよく、またはパラジウム源およびホスフィン配位子を反応混合物に含めることによりその場で形成してもよい。この反応は、0 ~ 150 の温度、好ましくは60 ~ 120 の温度で行われる。

10

【0041】

Dが酸素であり、Eが酸素または硫黄である式Iの化合物は、Jが、酸素との結合が形成される環Ar¹の位置にあるハロゲンまたはOSO₂CF₃置換基である式VIの化合物から、EHがOHまたはSHである適切な式XIVの化合物と反応させることにより製造することができる。この反応は、不活性溶剤中で好適な塩基の存在下に加熱することにより行うことができる。この反応は、触媒を必要とすることがあるか、またはその存在下に行うことが好ましい。好適な不活性溶剤は、エーテル溶剤、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンまたはジ(2-メトキシエチル)エーテル、アミド溶剤、例えばジメチルホルムアミドまたはN-メチル-2-ピロリドン、または塩基性ヘテロ環式芳香族溶剤、例えばピリジンを含む。好ましい溶剤はピリジンである。好適な塩基は、アルカリ金属アルコキシドまたはアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸カリウムを含む。好適な有機金属触媒は、銅またはその塩、好ましくは銅(I)塩、最も好ましくはヨウ化銅(I)を含む。この反応は、0 ~ 150 の温度、好ましくは100 ~ 150 の温度で行われる。

20

【0042】

Dが酸素であり、Eが酸素または硫黄である式Iの化合物は、Jが、窒素との結合が形成される環Ar²の位置にあるハロゲンまたはOSO₂CF₃置換基である式IXの化合物から、EHがOHまたはSHである適切な式XVの化合物と反応させることにより製造することもできる。この反応は、不活性溶剤中で好適な塩基の存在下に加熱することにより行うことができる。この反応は、触媒を必要とすることがあるか、またはその存在下に行うことが好ましい。好適な不活性溶剤は、エーテル溶剤、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンまたはジ(2-メトキシエチル)エーテル、アミド溶剤、例えばN,N-ジメチルホルムアミドまたはN-メチル-2-ピロリドン、または塩基性ヘテロ環式芳香族溶剤、例えばピリジンを含む。好ましい溶剤はピリジンである。好適な塩基は、アルカリ金属アルコキシドまたはアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸カリウムを含む。好適な有機金属触媒は、銅またはその塩、好ましくは銅(I)塩、最も好ましくはヨウ化銅(I)を含む。この反応は、0 ~ 150 の温度、好ましくは100 ~ 150 の温度で行われる。

30

40

【0043】

Dが酸素であり、Eが酸素、硫黄またはNR³である式Iの化合物は、式Xの化合物から、Eが酸素、硫黄またはNR³であり、Lが好適な脱離基である好適な式XVIの化合物と、好適なアシル化手順を用いて反応させることにより製造することができる。好適な脱離基Lは、OH、ハロゲン、Oアルキル、Oアリール、OCOアルキル、OCOアリールを含む。好適なアシル化手順は、式Xの化合物を、好適な溶剤中で0 ~ 120 において、式XIの化合物で処理することを伴う。反応を生じさせるために、塩基の存在、またはY = OHである場合にはカップリング剤の存在が必要なこともある。反応に好適な塩基は

50

、4 - (N,N - ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、N,N - ジイソプロピルエチルアミンを包含する。好ましい塩基はN,N - ジイソプロピルエチルアミンである。L = OHである場合に好適なカップリング剤は、カルボジイミド、例えば1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1 - (3 - ジメチルアミノプロピル - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩；ホスホニウム試薬、例えばベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートまたはベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート；およびウロニウム試薬、例えばO - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)を包含する。好ましいカップリング剤はO - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートである。反応に好適な溶剤は、N,N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランまたはクロロホルムを包含する。好ましい溶剤はN,N - ジメチルホルムアミドである。この反応は、好ましくは0 ~ 50 の温度、最も好ましくは20 ~ 30 の温度で行われる。

10

【0044】

EHがOH、SH、またはNHR³である式XVの化合物は、式Xの化合物から、Lが好適な脱離基であり、EHがOH、SH、またはNHR³である好適な式XVIIの化合物と、好適なアシル化手順を用いて反応させることにより製造することができる。好適な脱離基Lは、OH、ハロゲン、Oアルキル、Oアリール、OCOアルキル、OCOアリールを包含する。好適なアシル化手順は、式Xの化合物を、好適な溶剤中で0 ~ 120 において、式XVIIの化合物で処理することを伴う。反応を生じさせるために、塩基の存在、またはL = OHである場合にはカップリング剤の存在が必要なこともある。反応に好適な塩基は、4 - (N,N - ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、N,N - ジイソプロピルエチルアミンを包含する。好ましい塩基はN,N - ジイソプロピルエチルアミンである。L = OHである場合に好適なカップリング剤は、カルボジイミド、例えば1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1 - (3 - ジメチルアミノプロピル - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩；ホスホニウム試薬、例えばベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートまたはベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート；およびウロニウム試薬、例えばO - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)を包含する。好ましいカップリング剤はO - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートである。反応に好適な溶剤は、N,N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランまたはクロロホルムを包含する。好ましい溶剤はN,N - ジメチルホルムアミドである。この反応は、好ましくは0 ~ 50 の温度、最も好ましくは20 ~ 30 の温度で行われる。

20

30

【0045】

EがNR³であり、R³がアルキル基である式I、XIV、XVまたはXVIIの化合物は、R³が水素である相当する式の化合物から、好適なアルキル化手順により製造することができる。典型的なアルキル化手順は、適切なアルキルハライドまたはスルホネートエステルおよび塩基、例えば水素化ナトリウムを用いて、好適な溶剤、例えばN,N - ジメチルホルムアミド中で処理すること、または適切なアルデヒドまたはケトンに好適な還元剤と一緒に用いて、酸触媒の存在下に不活性溶剤中で還元アルキル化することを包含する。好ましい方法は還元アルキル化である。好適な還元剤は、水素化ホウ素ナトリウムおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウムを包含する。好ましい還元剤は水素化ホウ素ナトリウムである。好適な不活性溶剤は、水、メタノールまたはエタノールを包含する。好ましい溶剤はメタノールである。好適な酸触媒は、酢酸または塩化亜鉛である。好適な酸触媒は酢酸である。この反応は、通常は0 ~ 100 の温度、好ましくは20 ~ 65 の温度で行われる。

40

【0046】

EがNR³であり、R³がアリールまたはヘテロアリール基である式I、XIV、XVまたはX

50

VIIの化合物は、 R^3 が水素である相当する式の化合物から、適切な芳香族またはヘテロ芳香族ハライドまたはトリフルオロメタンスルホネートと反応させることにより製造することができる。この反応は、不活性溶剤中で好適な強塩基の存在下に加熱することにより行うことができる。好適な不活性溶剤は、エーテル溶剤、例えばテトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタンまたはジ(2 - メトキシエチル)エーテル、炭化水素溶剤、例えばベンゼンまたはトルエン、またはアミド溶剤、例えばジメチルホルムアミドまたはN - メチル - 2 - ピロリドンを含む。好ましい溶剤はテトラヒドロフランである。好適な強塩基は、アルカリ金属アルコキシドまたはアミド塩基、例えばナトリウムt - ブトキシドまたはカリウムt - ブトキシド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドを含む。好ましい強塩基はナトリウムt - ブトキシドである。この反応は、有機金属触媒を必要とすることがあるか、またはその存在下に行うことが好ましい。好適な有機金属触媒は、パラジウム(0)と好適なホスフィン配位子、好ましくはトリアリールホスフィン配位子、最も好ましくは二座配位トリアリールホスフィン配位子との錯体を含む。好ましい配位子は、2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチルまたは1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンを含む。触媒は、好適なパラジウム(0)源、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)とホスフィン配位子との組み合わせにより合成することができ、予め形成してもよく、またはパラジウム源およびホスフィン配位子を反応混合物に含めることによりその場で形成してもよい。この反応は、0 ~ 150 の温度、好ましくは60 ~ 120 の温度で行われる。

10

20

【0047】

Dが硫黄であり、Eが酸素または NR^3 である式Iの化合物は、Dが酸素であり、Eが酸素または NR^3 である式Iの化合物から、好適な溶剤中で、好適な硫化物と反応させることにより製造することができる。好ましい硫化物は、リン硫化物、特に4 - メトキシフェニルチオノホスフィンスルフィド二量体(「ローソン試薬」)、および五硫化二リンである。反応に好適な溶剤は、アリール炭化水素溶剤、例えばトルエンまたはキシレンを含む。この反応は、0 ~ 200 の温度、好ましくは50 ~ 180 の温度で行われる。

【0048】

Dが酸素であり、Eが NR^3 である式XVIの化合物は、Jが、窒素との結合が形成される環 Ar^1 の位置にあるハロゲンまたは OSO_2CF_3 置換基である式XIIの化合物から、EHが NHR^3 である適切な式XIVのアミンと反応させるか、または別法として、EHが NHR^3 である式XVIIの化合物から、Jが、窒素との結合が形成される環 Ar^2 の位置にあるハロゲンまたは OSO_2CF_3 置換基である適切な式IXの化合物と反応させることにより製造することができる。この反応は、不活性溶剤中で好適な強塩基の存在下に加熱することにより行うことができる。好適な不活性溶剤は、エーテル溶剤、例えばテトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタンまたはジ(2 - メトキシエチル)エーテル、炭化水素溶剤、例えばベンゼンまたはトルエン、またはアミド溶剤、例えばN, N - ジメチルホルムアミドまたはN - メチル - 2 - ピロリドンを含む。好ましい溶剤はテトラヒドロフランである。好適な強塩基は、アルカリ金属アルコキシドまたはアミド塩基、例えばナトリウムt - ブトキシドまたはカリウムt - ブトキシド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドを含む。好ましい強塩基はナトリウムt - ブトキシドである。この反応は、有機金属触媒を必要とすることがあるか、またはその存在下に行うことが好ましい。好適な有機金属触媒は、パラジウム(0)と好適なホスフィン配位子、好ましくはトリアリールホスフィン配位子、最も好ましくは二座配位トリアリールホスフィン配位子との錯体を含む。好ましい配位子は、2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチルまたは1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンを含む。触媒は、好適なパラジウム(0)源、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)とホスフィン配位子との組み合わせにより合成することができ、予め形成してもよく、またはパラジウム源およびホスフィ

30

40

50

ン配位子を反応混合物に含めることによりその場で形成してもよい。この反応は、0 ~ 150 の温度、好ましくは60 ~ 120 の温度で行われる。

【0049】

Dが酸素であり、Eが酸素または硫黄である式XVIの化合物は、Jが、酸素または硫黄との結合が形成される環Ar¹の位置にあるハロゲンまたはOSO₂CF₃置換基である式XIIの化合物から、EHがOHまたはSHである適切な式XIVの化合物と反応させるか、または別法として、EHがOHまたはSHである式XVIIの化合物から、Jが、酸素または硫黄との結合が形成される環Ar²の位置にあるハロゲンまたはOSO₂CF₃置換基である適切な式IXの化合物と反応させることにより製造することができる。この反応は、不活性溶剤中で好適な塩基の存在下に加熱することにより行うことができる。この反応は、触媒を必要とすることがあるか、またはその存在下に行うことが好ましい。好適な不活性溶剤は、エーテル溶剤、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンまたはジ(2-メトキシエチル)エーテル、アミド溶剤、例えばN,N-ジメチルホルムアミドまたはN-メチル-2-ピロリドン、または塩基性ヘテロ環式芳香族溶剤、例えばピリジンを包含する。好ましい溶剤はピリジンである。好適な塩基は、アルカリ金属アルコキシドまたはアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸カリウムを包含する。好適な有機金属触媒は、銅またはその塩、好ましくは銅(I)塩、最も好ましくはヨウ化銅(I)を包含する。この反応は、0 ~ 150 の温度、好ましくは100 ~ 150 の温度で行われる。

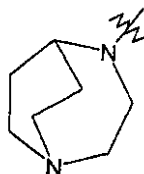
10

【0050】

20

式IX、XおよびXII、XIVおよびXVIIの化合物は、市販されているか、文献で公知であるか、または当業者に公知の方法により製造することができる。特に、Aが式IIの部分：

【化7】



II

である式Xの化合物は、J. Gen. Chem. USSR, 1964, 2222-2228、US 4,895,543 またはEP 2 156 50に記載の方法により製造することができる。

30

【0051】

当業者は、本発明の化合物における一定の任意の芳香族置換基を、芳香族置換反応の採用、存在する置換基の変更のための官能基の変換、またはその組み合わせにより導入できることを理解するであろう。このような反応は、上記の方法に先立って、またはその直後に行うことができ、そして本発明の方法の局面の部分として包含される。このような手順の試薬および反応条件は、当技術で公知である。採用できる手順の特定の例は、芳香族環の求電子性官能化、例えば窒素化、ハロゲン化またはアシル化によるもの；ニトロ基のアミノ基への変換、例えば触媒水素添加のような還元によるもの；アミノまたはヒドロキシル基のアシル化、アルキル化、スルホニル化；中間体ジアゾニウム塩への変換に続いてジアゾニウム塩の求核性またはフリーラジカル置換による別の官能基によるアミノ基の置換；または別の官能基によるハロゲンの置換、例えば求核性または有機金属触媒作用置換反応によるものであるが、これらに限定されるものではない。

40

【0052】

必要な場合には、ヒドロキシル、アミノまたは他の反応性基は、Greene および Wuts による標準的教科書 “Protecting groups in Organic Synthesis”, 3rd Edition (1999) に記載された保護基を用いて保護することができる。

【0053】

上記の反応は、別に述べない限り、通常は約1 ~ 約3気圧、好ましくは大気圧(約1気圧)で行われる。

50

別に述べない限り、上記の反応は、不活性雰囲気中、好ましくは窒素雰囲気中で行われる。

本発明の化合物および中間体は、それらの反応混合物から標準的技術により単離することができる。

【0054】

挙げることのできる式 I の化合物の酸付加塩は、無機酸、例えば塩酸および臭化水素酸の塩；および有機酸により形成される塩、例えば蟻酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩およびフマル酸塩を包含する。

【0055】

式 I の化合物の酸付加塩は、遊離塩基または塩、そのエナンチオマーまたは保護誘導体を、1 当量またはそれ以上の適切な酸と反応させることにより形成することができる。この反応は、該酸が溶解しない溶剤または媒質、または該酸が溶解しうる真空除去もしくは凍結乾燥により除去できる溶剤、例えば水、ジオキサン、エタノール、テトラヒドロフランもしくはジエチルエーテル中で、もしくは溶剤混合物中で行うことができる。この反応は複分解方法であってよく、またはイオン交換樹脂上で行うことができる。

【0056】

式 I の化合物は、互変異性体またはエナンチオマー形態で存在することができ、それらの全ては本発明の範囲に包含される。従来技術、例えば分別結晶化またはキラル HPLC を用いて化合物のラセミ混合物を分離することにより、種々の光学異性体を単離することができる。別法として、適切な光学活性出発材料を、ラセミ化を引き起こすことのない反

10

20

【0057】

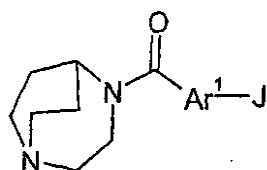
中間体

本発明のもう一つの態様は、新規な中間体に関する。目的の中間体は、スキーム 1 における式 VI の化合物である。これらの中間体は式 I の化合物の合成に有用であるが、それらの使用はこのような化合物の合成に限定されるものではない。

【0058】

従って、式 VI の化合物：

【化 8】



VI

30

(式中：

Ar^1 は、ベンゼン、フランまたはチオフェン環であり；

J は、ハロゲンまたは OSO_2CF_3 であり、ただし、 Ar^1 がベンゼン環である場合には、J は、カルボキサミド基に対してメタ位またはパラ位にあるハロゲンまたは OSO_2CF_3 のみを示すことができる)

40

またはそのエナンチオマーまたはその製薬上許容される塩もまた提供される。

【0059】

本発明のこの態様の特別な化合物は、下記のを包含する：

(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-ブロモフラン-2-イル)メタノン；

(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(5-ブロモチオフェン-2-イル)メタノン；

(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)(3-ブロモフェニル)メタノン；

50

(1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) (4 - ブロモフェニル) メタノン ;

(1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) (3 - ヨードフェニル) メタノン ;

(1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) (4 - ヨードフェニル) メタノン ;

(1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) (4 - ブロモチオフェン - 2 - イル) メタノン ;

(1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) (5 - ブロモチオフェン - 3 - イル) メタノン ;

(1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) (5 - ブロモフラン - 2 - イル) メタノン ;

(1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) (5 - ブロモフラン - 2 - イル) メタノン ; および

(1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) (5 - ブロモフラン - 2 - イル) メタノン ;

またはそのエナンチオマーまたはその製薬上許容される塩。

【 0 0 6 0 】

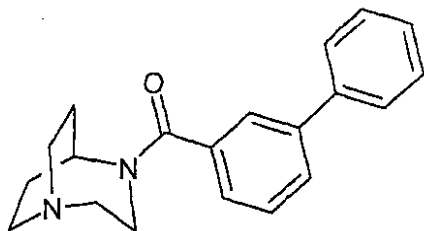
中間体化合物は、エナンチオマー形態で存在することができ、そして精製したエナンチオマー、ラセミ体または混合物として使用することができる。

【 実施例 】

【 0 0 6 1 】

実施例 1 : (ビフェニル - 3 - イル) (1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) メタノン

【 化 9 】



30

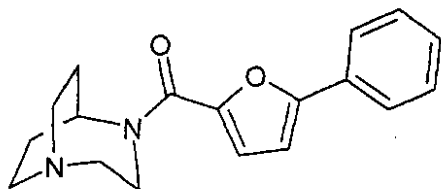
乾燥 N,N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 中のビフェニル - 3 - カルボン酸 (5 2 m g 、 0 . 2 5 m m o l) 、 1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナン二塩酸塩 (5 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (3 4 m g 、 0 . 2 5 m m o l) 、 O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムテトラヒドロボレート (8 1 m g 、 0 . 2 5 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 7 m L 、 1 2 5 m g 、 1 . 0 m m o l) を、周囲温度で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を 1 N 水酸化ナトリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (2 ×) 。酢酸エチル層を併せ、水洗した (2 ×) 。溶剤を窒素流で吹き飛ばして、(ビフェニル - 3 - イル) (1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) メタノン (6 2 m g 、 7 7 %) を黄色油状物として得た。MS (APCI+) 313 [M+1]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.76-7.61 (4H, m), 7.56-7.33 (5H, m), 4.61-4.53 (1H, m), 3.90-3.73 (1H, m), 3.52-3.43 (1H, m), 3.01-2.78 (6H, m), 2.11-1.59 (4H, m)

40

【 0 0 6 2 】

実施例 2 : (1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) (5 - フェニルフラン - 2 - イル) メタノン

【化 1 0】

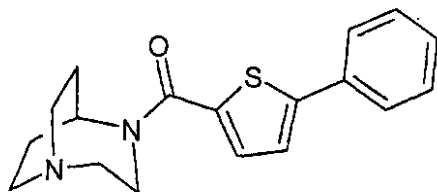


乾燥 N,N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 中の 5 - フェニルフラン - 2 - カルボン酸 (4 9 m g 、 0 . 2 5 m m o l) 、 1 , 4 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナン二塩酸塩 (5 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (3 4 m g 、 0 . 2 5 m m o l) 、 O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラヒドロボレート (8 1 m g 、 0 . 2 5 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 7 m L 、 1 2 5 m g 、 1 . 0 m m o l) を、周囲温度で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を 1 N 水酸化ナトリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (2 ×) 。酢酸エチル層を併せ、水洗した (2 ×) 。溶剤を窒素流で吹き飛ばして、(1 , 4 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (5 - フェニルフラン - 2 - イル) メタノン (2 6 m g 、 3 4 %) を黄色油状物として得た。MS (APCI+) 297 [M+1]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.81-7.70 (2H, m), 7.52-7.41 (2H, m), 7.40-7.30 (1H, m), 7.12-7.01 (2H, m), 4.59-4.45 (1H, m), 4.01-3.68 (2H, m), 3.04-2.81 (6H, m), 2.09-1.60 (4H, m)

【 0 0 6 3】

実施例 3 : (1 , 4 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (5 - フェニルチオフェン - 2 - イル) メタノン

【化 1 1】

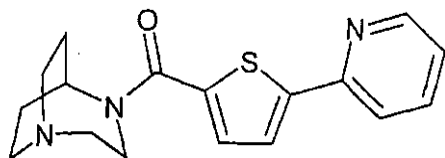


乾燥 N,N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 中の 5 - フェニルチオフェン - 2 - カルボン酸 (1 0 3 m g 、 0 . 5 0 m m o l) 、 1 , 4 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナン二塩酸塩 (1 0 0 m g 、 0 . 5 0 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (6 8 m g 、 0 . 5 0 m m o l) 、 O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラヒドロボレート (1 6 1 m g 、 0 . 5 0 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 3 5 m L 、 2 5 0 m g 、 2 . 0 m m o l) を、周囲温度で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を 1 N 水酸化ナトリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (2 ×) 。酢酸エチル層を併せ、水洗した (2 ×) 。溶剤を窒素流で吹き飛ばして、(1 , 4 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) (5 - フェニルチオフェン - 2 - イル) メタノン (1 2 2 m g 、 7 8 %) を黄褐色油状物として得た。MS (APCI+) 313 [M+1]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74-7.66 (2H, m), 7.53-7.32 (5H, m), 4.53-4.39 (1H, m), 3.89-3.72 (2H, m), 3.01-2.83 (6H, m), 2.06-1.85 (2H, m), 1.82-1.64 (2H, m)

【 0 0 6 4】

実施例 4 : (1 , 4 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) - (5 - ピリジン - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - メタノン

【化 1 2】

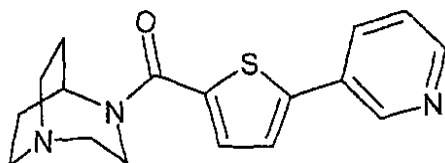


乾燥 N,N - ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 中の 5 - (2 - ピリジル) チオフェン - 2 - カルボン酸 (42 mg、0.25 mmol)、1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナン二塩酸塩 (50 mg、0.25 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水 10
和物 (34 mg、0.25 mmol)、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムテトラヒドロボレート (81 mg、0.25 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、129 mg、1.0 mmol) を、周囲温度で 24 時間攪拌した。反応混合物を 1 N 水酸化ナトリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 1 N NaOH (1 x)、水 (4 x)、ブライン (1 x) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濾過したのち、溶剤を真空除去して、41 mg の生成物を得た。反応混合物を 100% EtOAc ~ 90 : 10 の EtOAc : 7 N NH₃ / MeOH でクロマトグラフィーにかけて、(1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) - (5 - ピリジン - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - メタノン (40 mg、51%) を無色油状物として得た。MS (APCI+) 314 [M+1]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.58 (1H, d), 7.77-7.65 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.21-7.17 (1 20
H, m), 4.68 (1H, s), 3.90 (2H, t), 3.16-2.98 (6H, m), 2.10-2.04 (2H, m), 1.91 (1 H, s), 1.86-1.75 (2H, m)

【 0 0 6 5 】

実施例 5 : (1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) - (5 - ピリジン - 3 - イル - チオフェン - 2 - イル) - メタノン

【化 1 3】



乾燥 N,N - ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 中の 5 - ブロモチオフェン - 2 - カルボン酸 (104 mg、0.502 mmol)、1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナン二塩酸塩 (100 mg、0.502 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水 40
和物 (68 mg、0.502 mmol)、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムテトラヒドロボレート (161 mg、0.502 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.350 mL、260 mg、2.01 mmol) を、周囲温度で 24 時間攪拌した。反応混合物を 1 N 水酸化ナトリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 1 N NaOH (1 x)、水 (4 x)、ブライン (1 x) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濾過したのち、溶剤を真空除去して、(5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - (1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) - メタノン (123 mg、78%) を得た。この生成物を精製することなく次の反応に直接用いた。

円錐形マイクロ波容器に、(5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - (1,4 - ジアザピシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) - メタノン (123 mg、0.390 mmol)、3 - ピリジルボロン酸 (58 mg、0.468 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) (2.7 mg、0.0039 mmol)、炭酸セシウム (152 mg、0.468 mmol) および 7 : 3 : 2 の DME / H₂O / EtOH (2. 50

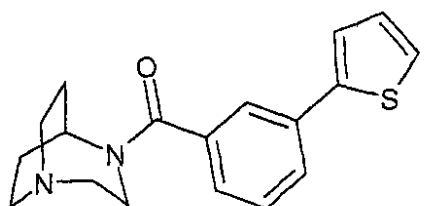
5 mL)を入れた。Smith Synthesizerで反応を160 で150秒間行った。反応混合物を珪藻土のパッドに通して濾過し、EtOAcで洗浄した(3×)。併せた酢酸エチル層をH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、62 mgの生成物を得た。この混合物を100% EtOAc ~ 90:10のEtOAc:7N NH₃/MeOHでクロマトグラフィーにかけて、(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)-(5-ピリジン-3-イル-チオフェン-2-イル)-メタノン(28 mg、23%)を白色固体として得た。MS (APCI+) 314 [M+1]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.81 (1H, d), 8.49 (1H, dd), 8.05-7.78 (1H, m), 7.28-7.21 (3H, m), 4.58 (1H, s), 3.85-3.76 (2H, m), 3.09-2.91 (6H, m), 2.03-2.01 (2H, m), 1.80-1.69 (2H, m)

10

【0066】

実施例6: (1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)-(3-チオフェン-2-イル-フェニル)-メタノン

【化14】



20

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)中の3-プロモ安息香酸(101 mg、0.502 mmol)、1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン二塩酸塩(100 mg、0.502 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(68 mg、0.502 mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラヒドロボレート(161 mg、0.502 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.350 mL、260 mg、2.01 mmol)を、周囲温度で24時間攪拌した。反応混合物を1N水酸化ナトリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N NaOH(1×)、水(4×)、ブライン(1×)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濾過したのち、溶剤を真空除去して、(3-プロモ-フェニル)-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)-メタノン(108 mg、70%)を得た。この生成物を精製することなく次の反応に直接用いた。

30

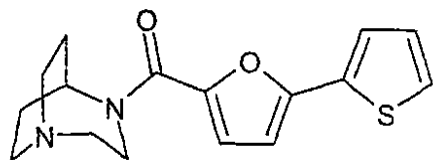
円錐形マイクロ波容器に、(3-プロモ-フェニル)-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)-メタノン(108 mg、0.349 mmol)、2-チオフェンボロン酸(54 mg、0.419 mmol)、ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)(2.4 mg、0.00349 mmol)、炭酸セシウム(137 mg、0.419 mmol)および7:3:2のDME/H₂O/EtOH(2.5 mL)を入れた。Smith Synthesizerで反応を160 で150秒間行った。反応混合物を珪藻土のパッドに通して濾過し、EtOAcで洗浄した(3×)。併せた酢酸エチル層をH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、98 mgの生成物を得た。この混合物をGilson逆相HPLCにかけて、(1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)-(3-チオフェン-2-イル-フェニル)-メタノン(90 mg、83%)を無色油状物、TFA塩として得た。MS (APCI+) 313 [M+1]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 12.04 (1H, s), 7.72 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.47 (1H, t), 7.35-7.29 (3H, m), 7.11 (1H, t), 5.05 (1H, s), 3.93 (2H, s), 3.55-3.52 (6H, m), 2.39 (2H, s), 2.20 (2H, s)

40

【0067】

実施例7: (1,4-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナ-4-イル)-(5-チオフェン-2-イル-フラン-2-イル)-メタノン

【化 1 5】



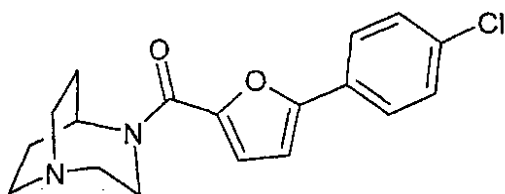
乾燥 N,N - ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - フロ酸 (96 mg、0.502 mmol)、1,4 - ジアザビシクロ [3.2.2] ノナン二塩酸塩 (100 mg、0.502 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (68 mg、0.502 mmol)、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムテトラヒドロボレート (161 mg、0.502 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.350 mL、260 mg、2.01 mmol) を、周囲温度で 24 時間攪拌した。反応混合物を 1 N 水酸化ナトリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 1 N NaOH (1 x)、水 (4 x)、ブライン (1 x) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濾過したのち、溶剤を真空除去して、(5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - (1,4 - ジアザビシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) - メタノン (84 mg、56 %) を得た。この生成物を精製することなく次の反応に直接用いた。

円錐形マイクロ波容器に、(5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - (1,4 - ジアザビシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) - メタノン (84 mg、0.281 mmol)、2 - チオフェンボロン酸 (43 mg、0.337 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) (2.0 mg、0.00281 mmol)、炭酸セシウム (110 mg、0.337 mmol) および 7 : 3 : 2 の DME / H₂O / EtOH (2.5 mL) を入れた。Smith Synthesizer で反応を 160 ° で 150 秒間行った。反応混合物を珪藻土のパッドに通して濾過し、EtOAc で洗浄した (3 x)。併せた酢酸エチル層を H₂O で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、70 mg の生成物を得た。この混合物を Gilson 逆相 HPLC にかけて、(1,4 - ジアザビシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) - (5 - チオフェン - 2 - イル - フラン - 2 - イル) - メタノン (33 mg、39 %) を無色油状物、TFA 塩として得た。MS (APCI+) 303 [M+1]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 12.55 (1H, s), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, dd), 6.50 (1H, d), 6.54 (1H, s), 5.03-5.01 (1H, m), 4.27 (2H, s), 3.69-3.47 (6H, m), 2.46 (2H, s), 2.29-2.26 (2H, m)

【 0 0 6 8 】

実施例 8 : [5 - (4 - クロロフェニル) フラン - 2 - イル] (1,4 - ジアザビシクロ [3.2.2] ノナ - 4 - イル) メタノン

【化 1 6】



乾燥 N,N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) フラン - 2 - カルボン酸 (56 mg、0.25 mmol)、1,4 - ジアザビシクロ [3.2.2] ノナン二塩酸塩 (50 mg、0.25 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (34 mg、0.25 mmol)、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムテトラヒドロボレート (81 mg、0.25 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、125 mg、1.0 mmol) を、周囲温度で 42 時間攪拌した。反応混合物を 1 N 水酸化ナトリウム溶液に注ぎ、酢酸エチ

ルで抽出した。酢酸エチル層を 1 N NaOH (1 ×)、水 (4 ×)、ブライン (1 ×) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。濾過したのち、溶剤を真空除去して、[5 - (4 - クロロフェニル) フラン - 2 - イル] (1 , 4 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 2] ノナ - 4 - イル) メタノン (7 6 m g 、 9 2 %) をベージュ色半固体として得た。MS (APCI+) 331/33 [M+1]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.83-7.74 (2H, d), 7.58-7.49 (2H, d), 7.18-7.11 (1H, m), 7.11-7.04 (1H, m), 4.55-4.46 (1H, m), 3.97-3.68 (2H, m), 3.04-2.84 (6H, m), 2.09-1.89 (2H, m), 1.89-1.61 (2H, m)

【 0 0 6 9 】

医薬組成物

本発明のもう一つの態様は、下記の障害または症状の治療または予防に有効な量の式 I の化合物、そのエナンチオマーまたはその製薬上許容される塩を、製薬上許容される不活性希釈剤または担体と混合して含む、哺乳類、好ましくはヒトにおけるニコチン性アセチルコリン受容体神経伝達の機能不全から生じる以下に例示する症状または障害を治療または予防するための医薬組成物に関する。

【 0 0 7 0 】

上記の使用に関し、投与量は、採用する化合物、投与方式および所望の治療により変化することは勿論である。しかしながら、一般的に、本発明の化合物を動物体重 1 k g 当り約 0 . 1 m g ~ 約 2 0 m g の一日量で、好ましくは分割量を 1 日に 1 ~ 4 回、または持続放出形態で与えて投与する場合に、満足すべき結果が得られる。ヒトの場合、総一日量は 5 m g ~ 1 , 4 0 0 m g 、より好ましくは 1 0 m g ~ 1 0 0 m g の範囲にあり、経口投与に適する単位用量形態は、2 m g ~ 1 , 4 0 0 m g の化合物を固体または液体の製薬上許容される担体または希釈剤と混合して含む。

【 0 0 7 1 】

式 I の化合物、またはそのエナンチオマーまたはその製薬上許容される塩は、それら自体で、または経腸または非経口投与のための適切な医薬調製物の形態で使うことができる。本発明のもう一つの態様によれば、好ましくは 8 0 % 未満、より好ましくは 5 0 % 未満の本発明の化合物を製薬上許容される不活性希釈剤または担体と混合して含む医薬組成物が提供される。

【 0 0 7 2 】

希釈剤および担体の例は下記のものである：

- 錠剤および糖衣錠のため：乳糖、澱粉、タルク、ステアリン酸；
- カプセルのため：酒石酸または乳糖；
- 注射液のため：水、アルコール、グリセリン、植物油；
- 座剤のため：天然または硬化油またはワックス。

【 0 0 7 3 】

また、成分を混合することを含む、このような医薬組成物の製造方法が提供される。

本発明のもう一つの態様は、本明細書に記載した疾患または症状の一つを治療または予防するための医薬の製造における、本発明に係る化合物、またはそのエナンチオマーまたはその製薬上許容される塩の使用；ならびに、本発明に係る化合物、そのエナンチオマーまたはその製薬上許容される塩の治療有効量を患者に投与することを含む、該疾患または症状の一つを治療または予防する方法である。

【 0 0 7 4 】

本発明に係る化合物はニコチン性アセチルコリン受容体の作用剤である。理論により限定されるわけではないが、 γ n A C h R (ニコチン性アセチルコリン受容体) サブタイプは、精神障害および知的欠陥障害の治療または予防に有用であり、そして α n A C h R サブタイプの作用剤または共作用剤でもある化合物に対して利点を有すると信じられる。従って、 γ n A C h R サブタイプに対して選択的である化合物が好ましい。本発明の化合物は、医薬として、特に精神障害および知的欠陥障害の治療または予防に対して適応する。精神障害の例は、情緒統合失調症、躁病および躁うつ病、ならびに不安症を包含する。知的欠陥障害の例は、アルツハイマー病、学習欠陥、認識欠陥、注意欠陥、記憶喪失

10

20

30

40

50

、レヴィー小体痴呆および注意欠陥多動障害を包含する。本発明の化合物はまた、疼痛（慢性疼痛を含む）の治療、ならびにパーキンソン病、ハンチントン病、トゥーレット症候群およびコリン作用性シナプスの損失が存在する神経変性障害の治療または予防における鎮痛剤としても有用でありうる。さらに本化合物は、時差ぼけの治療または予防、喫煙中止の誘導における使用、およびニコチン嗜癖（ニコチン含有生成物への曝露に起因するものを含む）の治療または予防のために適応することができる。

【0075】

また、本発明に係る化合物は、潰瘍性大腸炎および過敏性腸管症候群の治療および予防にも有用であると信じられる。

【0076】

薬理学

本発明の化合物の薬理学的活性は、以下に述べる試験で測定することができる。：

試験 A - γ n A C h R サブタイプにおける親和性に関するアッセイ

ラット海馬膜への 125 I - (-) - プンガロトキシン (B T X) 結合

ラット海馬を20体積の冷たいホモジナイズ用緩衝液（H B：成分の濃度（m M）：トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン 50；M g C l₂ 1；N a C l 120；K C l 5；p H 7.4）でホモジナイズした。ホモジナイズを1000×gで5分間遠心し、上澄み液を保存し、ペレットを再抽出した。プールした上澄み液を12000×gで20分間遠心し、洗浄しH Bに再懸濁した。膜（30～80μg）を、5 n Mの[125 I] - B T X、1 m g / m LのB S A（ウシ血清アルブミン）、試験薬剤、および2 m MのC a C l₂または0.5 m MのE G T A [エチレングリコール - ビス（- アミノエチルエーテル）]と共に21で2時間インキュベートし、次いで濾過し、B r a n d e l細胞捕集器を用いてW h a t m a nガラス繊維フィルター（厚さC）上で4回洗浄した。水中の1% B S A / 0.01% P E I（ポリエチレンイミン）によりフィルターを3時間前処理することは、低フィルターブランク（毎分の全カウントの0.07%）にとって重要であった。非特異的結合を100μMの（-）- ニコチンにより記述し、特異的結合は典型的に75%であった。

【0077】

試験 B - α n A C h R サブタイプへの親和性に関するアッセイ

[3 H] - (-) - ニコチン結合

M a r t i n o - B a r r o w sおよびK e l l a r（Mol Pharm（1987）31:169-174）を修正した手順を用いて、ラット脳（皮質および海馬）を[125 I] - B T X結合アッセイの場合のようにホモジナイズし、12,000×gで20分間遠心し、2回洗浄し、次いで100μMのジイソプロピルフルオロホスフェートを含むH Bに再懸濁した。4で20分ののち、膜（約0.5 m g）を3 n Mの[3 H] - (-) - ニコチン、試験薬剤、1μMのアトロピン、および2 m MのC a C l₂または0.5 m MのE G T Aと共に4で1時間インキュベートし、次いでB r a n d e l細胞捕集器を用いてW h a t m a nガラス繊維フィルター（厚さC）（0.5% P E Iで1時間前処理した）で濾過した。非特異的結合を100μMのカルバコールにより記述し、特異的結合は典型的に84%であった。

【0078】

試験 A および B に関する結合データの分析

I C 50および偽H i l l係数（ n_H ）を、非線形曲線フィッティングプログラムA L L F I T（DeLean A, Munson P J and Rodbard D（1977）Am. J. Physiol., 235: E97-E102）を用いて計算した。飽和曲線を、非線形回帰プログラムE N Z F I T T E R（Leatherbarrow, R.J.（1987））を用いて一部位モデルに適合させ、 125 I - (-) - B T Xおよび[3 H] - (-) - ニコチンリガンドについて、それぞれ1.67および1.70 n MのK_D値を得た。K_i値は下記の一般的C h e n g - P r u s o f fの式を用いて評価した：

$$K_i = [I C_{50}] / ((2 + ([リガンド] / K_D)^n)^{1/n} - 1)$$

ここで、 $n_H < 1.5$ のときは常に $n = 1$ の値を用い、 $n_H \geq 1.5$ のときは $n = 2$ を用いた

10

20

30

40

50

。サンプルを3重でアッセイし、典型的に $\pm 5\%$ であった。 K_i 値を、6種またはそれ以上の薬剤濃度を用いて決定した。本発明の化合物は、試験Aまたは試験Bにおいて $10\ \mu\text{M}$ 未満の結合親和性(K_i)を有する化合物であり、それらが有用な治療活性を有すると予想されることを示す。

【0079】

本発明の化合物は、毒性がより少なく、効力がより高く、より長期間活性であり、より広い範囲の活性を有し、より強力であり、より少ない副作用を生じるという利点を有し、そしてより容易に吸収されるか、また他の有用な薬理学的特性を有する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/01277

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 487/08, A61K 31/551, A61P 25/00, A61P 1/04

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)

IPC7: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

CHEM.ABS.DATA, EPO-INTERNAL, WPI DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0058311 A1 (SANOFI-SYNTHELABO), 5 October 2000 (05.10.00), abstract, page 7, table, page 8, line 4 - line 8, page 9, line 7 - page 10, line 4 --	1-23
X	FR 2809731 A1 (SANOFI-SYNTHELABO), 7 December 2001 (07.12.01), abstract, page 11, table, page 14, line 9 - line 37; example, claims --	1-23
X	FR 2809732 A1 (SANOFI-SYNTHELABO), 7 December 2001 (07.12.01), abstract, page 9, table, page 12, line 8 - line 36, example, claims -- -----	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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

3 December 2003

Date of mailing of the international search report

04-12-2003

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

PER RENSTRÖM/BS
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE03/01277

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.: **19**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE03/01277

Claim 19 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

06/09/03

International application No.
PCT/SE 03/01277

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0058311 A1	05/10/00	AT 232865 T AU 3301800 A DE 60001451 D DK 1165559 T EP 1165559 A,B SE 1165559 T3 FR 2791678 A,B JP 2002540208 T SI 1165559 T	15/03/03 16/10/00 00/00/00 10/06/03 02/01/02 06/10/00 26/11/02 00/00/00
FR 2809731 A1	07/12/01	AU 6404201 A EP 1289986 A US 2003114461 A WO 0192259 A	11/12/01 12/03/03 19/06/03 06/12/01
FR 2809732 A1	07/12/01	AU 6404301 A EP 1289987 A WO 0192260 A	11/12/01 12/03/03 06/12/01

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 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(72)発明者 グレン・アーンスト
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5
4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72)発明者 アイフィーオン・フィリップス
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5
4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72)発明者 リチャード・シュミーゼンゲ
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5
4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

F ターム(参考) 4C050 AA03 BB07 CC11 EE02 FF01 GG01 HH03 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB11 MA01 MA04 NA14 ZA05 ZA08
ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA66 ZC39 ZC41

【要約の続き】

または過敏性腸管症候群の治療または予防するためにそれを使用する方法。