

(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2006-504690

(P2006-504690A)

(43) 公表日 平成18年2月9日(2006. 2. 9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 471/08 (2006. 01)	C O 7 D 471/08 C S P	4 C O 5 O
A 6 1 K 31/439 (2006. 01)	A 6 1 K 31/439	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/444 (2006. 01)	A 6 1 K 31/444	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/455 (2006. 01)	A 6 1 K 31/455	
A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4709	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 77 頁) 最終頁に続く		

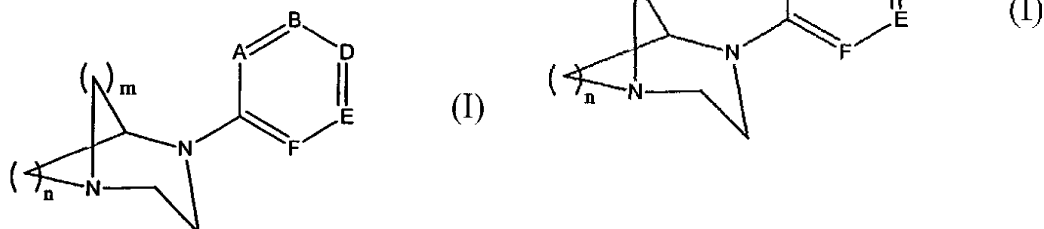
(21) 出願番号	特願2004-535749 (P2004-535749)	(71) 出願人	397067152
(86) (22) 出願日	平成15年8月29日 (2003. 8. 29)		ファイザー・プロダクツ・インク
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月11日 (2005. 4. 11)		アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/003795		イースタン・ポイント・ロード
(87) 国際公開番号	W02004/024729	(74) 代理人	100091731
(87) 国際公開日	平成16年3月25日 (2004. 3. 25)		弁理士 高木 千嘉
(31) 優先権主張番号	60/409, 694	(74) 代理人	100127926
(32) 優先日	平成14年9月10日 (2002. 9. 10)		弁理士 結田 純次
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次
		(72) 発明者	クリストファー・ジョン・オドネル
			アメリカ合衆国コネティカット州0634
			O. グロトン, イースタンポイントロード
			. ファイザー・グローバル・リサーチ・ア
			ンド・ディヴェロップメント
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CNS 及びその他の障害の治療に有用なジアザ二環式化合物

(57) 【要約】

本発明は、式 I:

【化1】



〔式中、A、B、D、E及びFは本願に定義した通りである〕の化合物に関し、該化合物は、ニコチン中毒、精神分裂病、鬱病、アルツハイマー病、パーキンソン病及びADHDのような（但しこれらに限定されない）中枢神経系（CNS）疾患、障害及び症状を治療するのに有用である。本発明は更に、かかる化合物を含む医薬組成物、及びかかる化合物の使用を特徴とする治療法を含む。

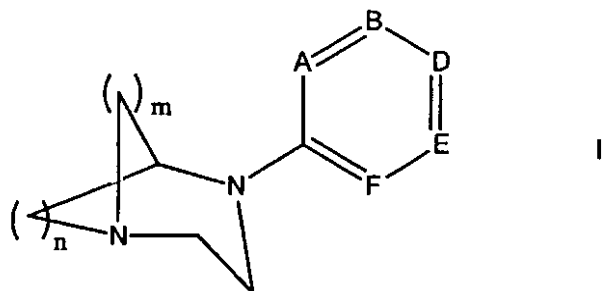
。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

〔式中、

A = CR¹ 又は N、B = CR² 又は N、D = CR³ 又は N、E = CR⁴ 又は N、そしてF = CR⁵ 又は N ;

そして A、B、D、E、及び F の中の最大窒素原子数は 2 であり、

m = 1 ~ 3 そして n = 1 ~ 3 であり、そして

m = n = 2 の全ての化合物を除き ;

ここで、R¹、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ の各々は独立して F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、CF₃、-NR⁶R⁷、-NR⁶C(=O)R⁷、-NR⁶C(=O)NR⁷R⁸、-NR⁶C(=O)OR⁷、-NR⁶S(=O)₂R⁷、-NR⁶S(=O)₂NR⁷R⁸、-OR⁶、-OC(=O)R⁶、-OC(=O)OR⁶、-OC(=O)NR⁶R⁷、-OC(=O)SR⁶、-C(=O)OR⁶、-C(=O)R⁶、-C(=O)NR⁶R⁷、-SR⁶、-S(=O)R⁶、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂NR⁶R⁷、及び R⁶ の定義からの置換基から選ばれ ;

20

R⁶、R⁷ 及び R⁸ の各々は独立して H、直鎖又は分枝鎖 (C₁-C₈) アルキル、直鎖又は分枝鎖 (C₂-C₈) アルケニル、直鎖又は分枝鎖 (C₂-C₈) アルキニル、(C₃-C₈) シクロアルキル、(C₄-C₈) シクロアルケニル、3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、(C₅-C₁₁) ビシクロアルキル、(C₇-C₁₁) ビシクロアルケニル、5 ~ 11 員ヘテロビシクロアルキル、5 ~ 11 員ヘテロビシクロアルケニル、(C₆-C₁₁) アリール、及び 5 ~ 12 員ヘテロアリールから選ばれ ;

ここで、R⁶、R⁷、及び R⁸ の各々は独立して F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、CF₃、-NR⁹R¹⁰、-NR⁹C(=O)R¹⁰、-NR⁹C(=O)NR¹⁰R¹¹、-NR⁹C(=O)OR¹⁰、-NR⁹S(=O)₂R¹⁰、-NR⁹S(=O)₂NR¹⁰R¹¹、-OR⁹、-OC(=O)R⁹、-OC(=O)OR⁹、-OC(=O)NR⁹R¹⁰、-OC(=O)SR⁹、-C(=O)OR⁹、-C(=O)R⁹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-SR⁹、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂NR⁹R¹⁰ 及び R⁹ から選ばれた 1 ないし 6 個の置換基に場合によっては置換されており ;

30

或いは R¹ と R²、又は R² と R³、又は R³ と R⁴、又は R⁴ と R⁵ は、それぞれ A と B、又は B と D、又は D と E、又は E と F を共有して他の 6 員芳香族若しくはヘテロ芳香族環を形成してもよく、そして場合によっては独立して、上記の R⁶、R⁷ 及び R⁸ の定義において示した基から選ばれた 1 ないし 4 個の置換基で置換されていてもよく ;

40

R⁹、R¹⁰ 及び R¹¹ の各々は H、直鎖又は分枝鎖 (C₁-C₈) アルキル、直鎖又は分枝鎖 (C₂-C₈) アルケニル、直鎖又は分枝鎖 (C₂-C₈) アルキニル、(C₃-C₈) シクロアルキル、(C₄-C₈) シクロアルケニル、3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、(C₅-C₁₁) ビシクロアルキル、(C₇-C₁₁) ビシクロアルケニル、5 ~ 11 員ヘテロビシクロアルキル、(5 ~ 11 員) ヘテロビシクロアルケニル、(C₆-C₁₁) アリール、又は 5 ~ 12 員ヘテロアリールから独立して選ばれ ;

ここで、R⁹、R¹⁰ 及び R¹¹ の各々は独立して F、Cl、Br、I、ニトロ、シアノ、CF₃、-NR¹²R¹³、-NR¹²C(=O)R¹³、-NR¹²C(=O)NR¹³R¹⁴、-NR¹²C(=O)OR¹³、-NR¹²S(=O)₂R¹³、-NR¹²S(=O)₂NR¹³R¹⁴、-OR¹²、-OC(=O)R¹²、-OC(=O)OR¹²、-OC(=O)NR¹²R¹³、

50

^{13} 、 $-OC(=O)SR^{12}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-C(=O)R^{12}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{12}$ 、 $-S(=O)_2R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{12}R^{13}$ 及び R^{12} から選ばれた 1 ないし 6 個の置換基に場合によっては置換されており；

R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} の各々は H、直鎖又は分枝鎖 (C_1-C_8) アルキル、直鎖又は分枝鎖 (C_2-C_8) アルケニル、直鎖又は分枝鎖 (C_2-C_8) アルキニル、(C_3-C_8) シクロアルキル、(C_4-C_8) シクロアルケニル、3～8 員ヘテロシクロアルキル、(C_5-C_{11}) ビシクロアルキル、(C_7-C_{11}) ビシクロアルケニル、5～11 員ヘテロビシクロアルキル、5～11 員ヘテロビシクロアルケニル、(C_6-C_{11}) アリール、及び (5～12 員) ヘテロアリールから独立して選ばれる]

の化合物、並びに全ての鏡像体、ジアステレオ異性体及び互変異性体、並びにその薬学的許容塩。 10

【請求項 2】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の各々が独立して H、ハロ、(C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) フルオロアルキル、シアノ、(C_1-C_6) アルコキシカルボニル；ハロ、(C_1-C_6) アルキル、(C_1-C_6) アルコキシ、(C_1-C_6) フルオロアルキルで置換された又は非置換のフェニル；及びヘテロアリールから選ばれるか；又は隣接する炭素原子上に位置する R^1 と R^2 の対、若しくは R^2 と R^3 の対、若しくは R^3 と R^4 の対、若しくは R^4 と R^5 の対のいずれか 1 つは結合して不飽和 (C_4) アルキレンブリッジを形成する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

下記：

- 4-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 4-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 4-(5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 4-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 4-(6-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン； 30
- 4-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 4-(3-ブromo-フェニル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-ニコチノニトリル；
- 4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 4-[5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 4-[5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン； 40
- 4-[5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 3-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-キノリン；
- 4-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；
- 4-[5-(2-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン； 50

- 1] オクタン；
 4- [5- (3- メトキシフェニル)- ピリジン- 3- イル]- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
- 1] オクタン；
 4- (5- o- トリル- ピリジン- 3- イル)- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 5- (1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタ- 4- イル)- ニコチン酸エチルエステル；
 4- (5- クロロ- ピリジン- 2- イル)- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 4- (6- メチル- ピリジン- 3- イル)- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 4- [5- (3- トリフルオロメチルフェニル)- ピリジン- 2- イル]- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 4- [5- (4- クロロフェニル)- ピリジン- 2- イル]- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン； 10
 4- (5- o- トリル- ピリジン- 2- イル)- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 4- [5- (3- クロロフェニル)- ピリジン- 2- イル]- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 4- [5- (3- フルオロフェニル)- ピリジン- 2- イル]- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
- 1] オクタン；
 4- [5- (4- クロロフェニル)- ピリジン- 3- イル]- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 4- [5- (2, 4- ジクロロフェニル)- ピリジン- 3- イル]- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン； 20
 4- [5- (3- クロロフェニル)- ピリジン- 3- イル]- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 4- (5- p- トリル- ピリジン- 3- イル)- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 4- [5- (4- メトキシフェニル)- ピリジン- 3- イル]- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
- 1] オクタン；
 4- (5- メトキシ- ピリジン- 3- イル)- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 5- (1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタ- 4- イル)- [3, 4'] ビピリジニル；及び
 4- (2- メチル- 5- トリフルオロメチル- ピリジン- 3- イル)- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン
- から成る群から選ばれる請求項 1 記載の化合物。 30
- 【請求項 4】
 下記：
 (+)- 4- (5- ブロモ- ピリジン- 3- イル)- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 ；
 (+)- 4- (5- フェニル- ピリジン- 3- イル)- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 ；
 (+)- 4- ピリジン- 2- イル- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 (+)- 4- ピリジン- 3- イル- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 (+)- 4- ピリジン- 4- イル- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 (+)- 4- (5- フェニル- ピリダジン- 3- イル)- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン； 40
 (+)- 4- (5- ブロモ- ピリジン- 2- イル)- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 ；
 (+)- 4- (6- フェニル- ピリダジン- 3- イル)- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 (+)- 4- ピラジン- 2- イル- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 (+)- 4- ピリミジン- 5- イル- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 (+)- 4- (5- クロロ- ピリジン- 3- イル)- 1, 4- ジアザ- ビシクロ [3.2.1] オクタン；
 ；
 (+)- 4- [5- (3- トリフルオロメチルフェニル)- ピリジン- 3- イル]- 1, 4- ジア 50

- ザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - (3 - ブロモフェニル) - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 5 - (1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタ - 4 - イル) - ニコチノニトリル ;
 (+) - 4 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - [5 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - [5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - [5 - (2 - フルオロフェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 3 - (1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタ - 4 - イル) - キノリン ;
 (+) - 4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - (3 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - [5 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - (5 - o - トリル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 5 - (1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタ - 4 - イル) - ニコチン酸エチルエステル ;
 (+) - 4 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - [5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 2 - イル] - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - ピリジン - 2 - イル] - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - (5 - o - トリル - ピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - [5 - (3 - クロロフェニル) - ピリジン - 2 - イル] - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - [5 - (3 - フルオロフェニル) - ピリジン - 2 - イル] - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - [5 - (4 - クロロフェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - [5 - (2,4 - ジクロロフェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - [5 - (3 - クロロフェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - (5 - p - トリル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;
 (+) - 4 - [5 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザービスクロ [3.2.1] オクタン ;

10

20

30

40

50

(+) - 4 - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(+) - 5 - (1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタ - 4 - イル) - [3,4'] ビピリジニル ;
及び

(+) - 4 - (2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン

から成る群から選ばれる請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

下記：

(-) - 4 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン 10 ;

(-) - 4 - (5 - フェニル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - ピリジン - 4 - イル - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - (5 - フェニル - ピリダジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン 20 ;

(-) - 4 - (6 - フェニル - ピリダジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - ピラジン - 2 - イル - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - ピリミジン - 5 - イル - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - [5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - (3 - ブロモ - フェニル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 5 - (1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタ - 4 - イル) - ニコチノニトリル ; 30

(-) - 4 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - [5 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - [5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - [5 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ; 40

(-) - 3 - (1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタ - 4 - イル) - キノリン ;

(-) - 4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - [5 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン ;

(-) - 4 - (5 - o - トリル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタ 50

ン；

(-)5-(1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-ニコチン酸エチルエステル；

(-)4-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタン； 10

(-)4-(5-ortho-トリル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-[5-(3-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-[5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタン； 20

(-)4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-(5-p-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)5-(1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル；及び 30

(-)4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタン

から成る群から選ばれる請求項1記載の化合物。

【請求項6】

下記：

4-(5-プロモ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザービシクロ[3.1.1]ヘプタン；

4-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザービシクロ[3.1.1]ヘプタン；

4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザービシクロ[3.1.1]ヘプタン；

4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザービシクロ[3.1.1]ヘプタン； 40

4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザービシクロ[3.1.1]ヘプタン；

4-(5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザービシクロ[3.1.1]ヘプタン；

4-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザービシクロ[3.1.1]ヘプタン；

4-(6-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザービシクロ[3.1.1]ヘプタン；

4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザービシクロ[3.1.1]ヘプタン；

4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザービシクロ[3.1.1]ヘプタン；

4-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザービシクロ[3.1.1]ヘプタン；

4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザービシクロ[3.1.1]ヘプタン；

4-(3-プロモ-フェニル)-1,4-ジアザービシクロ[3.1.1]ヘプタン； 50

- 5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-4-イル)-ニコチノニトリル；
 4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-[5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-[5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-[5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン； 10
 3-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-4-イル)-キノリン；
 4-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-[5-(2-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-[5-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-(5-o-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン； 20
 5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-4-イル)-ニコチン酸エチルエステル；
 4-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-(5-o-トリル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン； 30
 4-[5-(3-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-[5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-(5-p-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン； 40
 4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；
 5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル；及び
 4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン

から成る群から選ばれる請求項1記載の化合物。

【請求項7】

下記：

- 4-(5-プロモ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；
 4-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン； 50

- 4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-(5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-(6-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ; 10
- 4-(3-プロモ-フェニル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 5-(1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナ-4-イル)-ニコチノニトリル ;
- 4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-[5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-[5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-[5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ; 20
- 4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 3-(1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナ-4-イル)-キノリン ;
- 4-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-[5-(2-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-[5-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ; 30
- 4-(5-o-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 5-(1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナ-4-イル)-ニコチン酸エチルエステル ;
- 4-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-(5-o-トリル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ; 40
- 4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-[5-(3-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-[5-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ;
- 4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.1] ノナン ; 50

4-(5-p-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル; 及び
 4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン

から成る群から選ばれる請求項1記載の化合物。

【請求項8】

下記:

- (+)-4-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-(5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-(6-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-(3-ブromo-フェニル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ-4-イル)-ニコチノニトリル;
 (+)-4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-[5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-[5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-[5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-3-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ-4-イル)-キノリン;
 (+)-4-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-[5-(2-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-[5-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-(5-o-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ-4-イル)-ニコチン酸エチルエステル

;
 (+)-4-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジア
 ザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[
 3.3.1]ノナン;
 (+)-4-(5-オトリル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン
 ;
 (+)-4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[10
 3.3.1]ノナン;
 (+)-4-[5-(3-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシク
 ロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[
 3.3.1]ノナン;
 (+)-4-[5-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシ
 クロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[
 3.3.1]ノナン;
 (+)-4-(5-pトリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン 20
 ;
 (+)-4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシク
 ロ[3.3.1]ノナン;
 (+)-4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン
 ;
 (+)-5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル;及び
 (+)-4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-
 ビシクロ[3.3.1]ノナン
 から成る群から選ばれる請求項1記載の化合物。

【請求項9】

30

下記:

(-)-4-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (-)-4-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ
 ン;
 (-)-4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (-)-4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (-)-4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (-)-4-(5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ
 ン;
 (-)-4-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン; 40
 (-)-4-(6-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ
 ン;
 (-)-4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (-)-4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (-)-4-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (-)-4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジア
 ザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (-)-4-(3-ブromo-フェニル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン;
 (-)-5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ-4-イル)-ニコチノニトリル;
 (-)-4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3 50

.1]ノナン；

(-)4-[5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-[5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-[5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)3-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ-4-イル)-キノリン；

(-)4-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-[5-(2-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-[5-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-(5-ortho-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ-4-イル)-ニコチン酸エチルエステル；

(-)4-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-(5-ortho-トリル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-[5-(3-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-[5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-(5-para-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル；及び

(-)4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン

から成る群から選ばれる請求項1記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

下記：

- 4-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-(5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-(6-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン； 10
 4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-(3-ブロモ-フェニル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 5-(1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカ-4-イル)-ニコチノニトリル；
 4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-[5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン； 20
 4-[5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-[5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 3-(1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカ-4-イル)-キノリン；
 4-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン； 30
 4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-[5-(2-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-[5-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-(5-オトリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 5-(1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカ-4-イル)-ニコチン酸エチルエステル；
 4-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン； 40
 4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-(5-オトリル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-[5-(3-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；
 4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2] デカン；

- 4-[5-(2,4-ジクロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- 4-[5-(3-クロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- 4-(5-p-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- 4-[5-(4-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- 4-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- 5-(1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル ; 及び
- 4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン
- から成る群から選ばれる請求項 1 記載の化合物。
- 【請求項 11】
- 下記 :
- (+)-4-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-(5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-(6-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-(3-ブromo-フェニル)-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-5-(1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカ-4-イル)-ニコチノニトリル ;
- (+)-4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-[5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-[5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-[5-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-[5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-3-(1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカ-4-イル)-キノリン ;
- (+)-4-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-[5-(2-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ [3.3.2]デカン ;
- (+)-4-[5-(3-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ

ロ [3.3.2]デカン；

(+) - 4 - (5 - o - トリル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

；

(+) - 5 - (1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカ - 4 - イル) - ニコチン酸エチルエステル；

；

(+) - 4 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

(+) - 4 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

(+) - 4 - [5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 2 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

(+) - 4 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 2 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン； 10

(+) - 4 - (5 - o - トリル - ピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

；

(+) - 4 - [5 - (3 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 2 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

(+) - 4 - [5 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 2 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

(+) - 4 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

(+) - 4 - [5 - (2,4 - ジクロロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン； 20

(+) - 4 - [5 - (3 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

(+) - 4 - (5 - p - トリル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

；

(+) - 4 - [5 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

(+) - 4 - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

；

(+) - 5 - (1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカ - 4 - イル) - [3,4']ビピリジニル；及び 30

(+) - 4 - (2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン

から成る群から選ばれる請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

下記：

(-) - 4 - (5 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

(-) - 4 - (5 - フェニル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

；

(-) - 4 - ピリジン - 2 - イル - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

(-) - 4 - ピリジン - 3 - イル - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン； 40

(-) - 4 - ピリジン - 4 - イル - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

(-) - 4 - (5 - フェニル - ピリダジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

；

(-) - 4 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

(-) - 4 - (6 - フェニル - ピリダジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

；

(-) - 4 - ピラジン - 2 - イル - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

(-) - 4 - ピリミジン - 5 - イル - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

(-) - 4 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.2]デカン；

(-) - 4 - [5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジア 50

ザービシクロ [3.3.2] デカン ;

(-) - 4 - (3-ブromoフェニル) - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

(-) - 5 - (1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカ-4-イル) - ニコチノニトリル ;

(-) - 4 - (5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル) - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

(-) - 4 - [5 - (2-トリフルオロメチル-フェニル) - ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

(-) - 4 - [5 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

(-) - 4 - [5 - (2-フルオロ-フェニル) - ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

10

(-) - 4 - [5 - (4-フルオロ-フェニル) - ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

(-) - 3 - (1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカ-4-イル) - キノリン ;

(-) - 4 - (3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

(-) - 4 - (6-メトキシ-ピリジン-2-イル) - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

;

(-) - 4 - [5 - (2-メトキシ-フェニル) - ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

20

(-) - 4 - [5 - (3-メトキシ-フェニル) - ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

(-) - 4 - (5-o-トリル-ピリジン-3-イル) - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

;

(-) - 5 - (1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカ-4-イル) - ニコチン酸エチルエステル ;

(-) - 4 - (5-クロロ-ピリジン-2-イル) - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

(-) - 4 - (6-メチル-ピリジン-3-イル) - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

(-) - 4 - [5 - (3-トリフルオロメチル-フェニル) - ピリジン-2-イル] - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

30

(-) - 4 - [5 - (4-クロロ-フェニル) - ピリジン-2-イル] - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

(-) - 4 - (5-o-トリル-ピリジン-2-イル) - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

;

(-) - 4 - [5 - (3-クロロ-フェニル) - ピリジン-2-イル] - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

(-) - 4 - [5 - (3-フルオロ-フェニル) - ピリジン-2-イル] - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

(-) - 4 - [5 - (4-クロロ-フェニル) - ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

40

(-) - 4 - [5 - (2,4-ジクロロ-フェニル) - ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

(-) - 4 - [5 - (3-クロロ-フェニル) - ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

(-) - 4 - (5-p-トリル-ピリジン-3-イル) - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

;

(-) - 4 - [5 - (4-メトキシ-フェニル) - ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

(-) - 4 - (5-メトキシ-ピリジン-3-イル) - 1,4-ジアザービシクロ [3.3.2] デカン ;

50

(-)5-(1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.2]デカ-4-イル)-[3,4']ピピリジニル；及び
 (-)4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-
 ビシクロ[3.3.2]デカン
 から成る群から選ばれる請求項1記載の化合物。

【請求項13】

下記：

- 4-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン； 10
 4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-(5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン
 ；
 4-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-(6-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン
 ；
 4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビ 20
 シクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-(3-ブromo-フェニル)-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン；
 5-(1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカ-4-イル)-ニコチノニトリル；
 4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウ
 ンデカン；
 4-[5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビ
 シクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-[5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビ
 シクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-[5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3. 30
 3]ウンデカン；
 4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.
 3]ウンデカン；
 3-(1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカ-4-イル)-キノリン；
 4-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウ
 ンデカン；
 4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-[5-(2-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.
 3]ウンデカン；
 4-[5-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3. 40
 3]ウンデカン；
 4-(5-o-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン；
 5-(1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカ-4-イル)-ニコチン酸エチルエステル；
 4-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビ
 シクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]
 ウンデカン；
 4-(5-o-トリル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ[3.3.3]ウンデカン； 50

4-[5-(3-クロロフェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；

4-[5-(3-フルオロフェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；

4-[5-(4-クロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；

4-[5-(2,4-ジクロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；

4-[5-(3-クロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；

4-(5-p-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；

4-[5-(4-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；

4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；

5-(1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル；及び

4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン

から成る群から選ばれる請求項1記載の化合物。

【請求項14】

哺乳類における炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、壊疽性膿皮症、クローン病、過敏性腸症候群、痙攣性異緊張症、慢性疼痛、急性疼痛、腹腔スプルー、囊炎、血管収縮、不安、パニック障害、鬱病、双極性障害、自閉症、睡眠障害、時差ぼけ、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、認識機能障害；アルコール、バルビツール酸誘導体、ビタミン欠乏症、ストリートドラッグ、鉛、砒素、又は水銀から生じる薬物／毒物誘発認識損傷；アルツハイマー病、老人性痴呆、血管性痴呆、パーキンソン病、多発性硬化症、AIDS、脳炎、外傷、腎性及び肝性脳症、甲状腺低下、ピック病、コルサコフ症候群、前頭痴呆又は皮質下部痴呆から生じる疾病誘発性認識損傷；高血圧、過食、食欲不振、肥満、不整脈、胃酸過剰分泌、潰瘍、クロム親和性細胞腫、進行性筋肉上麻痺；ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸誘導体、オピオイド又はコカインへの薬品依存症及び中毒；頭痛、偏頭痛、発作、外傷性脳傷害（TBI）、強迫異常症（OCD）、精神病、ハンチントン

【請求項15】

哺乳類における炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、壊疽性膿皮症、クローン病、過敏性腸症候群、痙攣性異緊張症、慢性疼痛、急性疼痛、腹腔スプルー、囊炎、血管収縮、不安、パニック障害、鬱病、双極性障害、自閉症、睡眠障害、時差ぼけ、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、認識機能障害；アルコール、バルビツール酸誘導体、ビタミン欠乏症、ストリートドラッグ、鉛、砒素、又は水銀から生じる薬物／毒物誘発認識損傷；アルツハイマー病、老人性痴呆、血管性痴呆、パーキンソン病、多発性硬化症、AIDS、脳炎、外傷、腎性及び肝性脳症、甲状腺低下、ピック病、コルサコフ症候群、前頭痴呆又は皮質下部痴呆から生じる疾病誘発性認識損傷；高血圧、過食、食欲不振、肥満、不整脈、胃酸過剰分泌、潰瘍、クロム親和性細胞腫、進行性筋肉上麻痺；ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸誘導体、オピオイド又はコカインへの薬品依存症及び中毒；頭痛、偏頭痛、発作、外傷性脳傷害（TBI）、強迫異常症（OCD）、精神病、ハンチントン

舞踏病、晩発性運動障害、運動過剰症、失読症、精神分裂病、多発梗塞性痴呆、年齢に係る認識衰微、小発作欠神性てんかんを含むてんかん、注意不足活動亢進症（ADHD）、及びツーレット症候群から選ばれる障害又は症状を治療するのに有効な量の請求項1の化合物を、これらの治療が必要な哺乳類に投与することからなる、上記の障害又は症状の治

療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は中枢神経系（CNS）疾患、障害及び症状、例えばニコチン中毒、精神分裂病、鬱病、アルツハイマー病、パーキンソン病及びADHD（但し、これらに限定されない）、の治療に有用なジアザ二環式化合物に関する。本発明は更に、かかる化合物を含む医薬組成物及びかかる化合物の使用を特徴とする治療法を含む。本発明の化合物はニューロンのニコチンアセチルコリン特異性受容体サイトに結合し、そしてコリン作用性機能を調節するのに有用である。

10

【背景技術】

【0002】

本発明のCNS-浸透剤ニコチン受容体調節性化合物の使用により、従来の治療法が完全に成功はしていない患者、又は治療薬剤への依存性が優勢な患者における、中毒を含む多くの中枢神経系疾患、障害及び症状を治療することが可能である。

【0003】

同日出願の米国出願第10/068,692号及び米国出願第10/047,850号はそれぞれ1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノナン-4-カルボキシル若しくは4-チオカルボキシル化合物；及びベンズオキサゾール-及びアザベンズオキサゾール-ジアザ二環式誘導体化合物に関し、両者はCNS障害の治療に有用である。

20

【0004】

他の公開された参考文献はジアザビシクロアルカン化合物がニコチン受容体に対して活性を有することを記載する。当業界で列挙されたかかる化合物は1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノナン誘導体（WO 00/34279）；2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン誘導体（WO 00/34284）；1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノナン-4-カルボキシレート及びカルボキサミド誘導体（WO 00/58311）；1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノナン-フェニルイソキサゾール（WO 01/92259）；4-（2-フェニルチアゾール-5-イル）-1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノナン（WO 01/92260）；1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノナベンズオキサゾール、-ベンズチアゾール及びベンズイミダゾール誘導体（WO 01/92261）；及び4-ヘテロアリール-1, 4-ジアザビシクロ[3. 2. 2]ノナン化合物（WO 01/55150）である。更に他の参照文献、WO 00/45846、はニコチン若しくはニコチン受容体配位子及びモノアミンオキシターゼの阻害剤を含む禁煙治療に使用するための組成物を記載する。

30

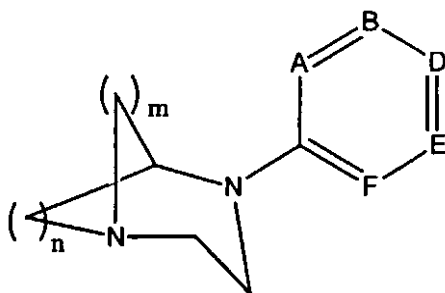
【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、式I：

【化1】



I

40

【式中、

A = CR¹又はN、

50

$B = CR^2$ 又は N 、

$D = CR^3$ 又は N 、

$E = CR^4$ 又は N 、そして

$F = CR^5$ 又は N ；

そして A 、 B 、 D 、 E 及び F の中の最大窒素原子数は 2 であり、

$m = 1 \sim 3$ そして $n = 1 \sim 3$ であり、

$m = n = 2$ の全ての化合物を除き；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の各々は独立して F 、 Cl 、 Br 、 I 、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(=O)R^7$ 、 $-NR^6C(=O)NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(=O)OR^7$ 、 $-NR^6S(=O)_2R^7$ 、 $-NR^6S(=O)_2NR^7R^8$ 、 $-OR^6$ 、 $-OC(=O)R^6$ 、 $-OC(=O)OR^6$ 、 $-OC(=O)NR^6R^7$ 、 $-OC(=O)SR^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2NR^6R^7$ 、及び R^6 の定義からの置換基から選ばれ；

10

【0006】

R^6 、 R^7 及び R^8 の各々は独立して H 、直鎖又は分枝鎖 ($C_1 - C_8$) アルキル、直鎖又は分枝鎖 ($C_2 - C_8$) アルケニル、直鎖又は分枝鎖 ($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) シクロアルキル、($C_4 - C_8$) シクロアルケニル、3～8 員ヘテロシクロアルキル、($C_5 - C_{11}$) ビシクロアルキル、($C_7 - C_{11}$) ビシクロアルケニル、5～11 員ヘテロビシクロアルキル、5～11 員ヘテロビシクロアルケニル、($C_6 - C_{11}$) アリール、及び 5～12 員ヘテロアリールから選ばれ；ここで、 R^6 、 R^7 、及び R^8 の各々は独立して F 、 Cl 、 Br 、 I 、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^9C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^9C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^9S(=O)_2R^{10}$ 、 $-NR^9S(=O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)OR^9$ 、 $-OC(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-OC(=O)SR^9$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2NR^9R^{10}$ 及び R^9 から選ばれた 1 ないし 6 個の置換基に場合によっては置換されており；

20

或いは R^1 と R^2 、又は R^2 と R^3 、又は R^3 と R^4 、又は R^4 と R^5 は、それぞれ A と B 、又は B と D 、又は D と E 、又は E と F を共有して他の 6 員芳香族若しくはヘテロ芳香族環を形成してもよく、そして場合によっては独立して、上記の R^6 、 R^7 及び R^8 の定義において示した基から選ばれた 1 ないし 4 個の置換基で置換されていてもよく；

【0007】

R^9 、 R^{10} 及び R^{11} の各々は H 、直鎖又は分枝鎖 ($C_1 - C_8$) アルキル、直鎖又は分枝鎖 ($C_2 - C_8$) アルケニル、直鎖又は分枝鎖 ($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) シクロアルキル、($C_4 - C_8$) シクロアルケニル、3～8 員ヘテロシクロアルキル、($C_5 - C_{11}$) ビシクロアルキル、($C_7 - C_{11}$) ビシクロアルケニル、5～11 員ヘテロビシクロアルキル、(5～11 員) ヘテロビシクロアルケニル、($C_6 - C_{11}$) アリール、又は 5～12 員ヘテロアリールから選ばれ；ここで、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} の各々は独立して F 、 Cl 、 Br 、 I 、ニトロ、シアノ、 CF_3 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{12}C(=O)OR^{13}$ 、 $-NR^{12}S(=O)_2R^{13}$ 、 $-NR^{12}S(=O)_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-OC(=O)R^{12}$ 、 $-OC(=O)OR^{12}$ 、 $-OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-OC(=O)SR^{12}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-C(=O)R^{12}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-S(=O)R^{12}$ 、 $-S(=O)_2R^{12}$ 、 $-S(=O)_2NR^{12}R^{13}$ 及び R^{12} から選ばれた 1 ないし 6 個の置換基に場合によっては置換されており；

40

R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} の各々は H 、直鎖又は分枝鎖 ($C_1 - C_8$) アルキル、直鎖又は分枝鎖 ($C_2 - C_8$) アルケニル、直鎖又は分枝鎖 ($C_2 - C_8$) アルキニル、($C_3 - C_8$) シクロアルキル、($C_4 - C_8$) シクロアルケニル、3～8 員ヘテロシクロアルキル、($C_5 - C_{11}$) ビシクロアルキル、($C_7 - C_{11}$) ビシクロアルケニル、5～11 員ヘテロビシクロアルキル、5～11 員ヘテロビシクロアルケニル、($C_6 - C_{11}$) アリール、及び (5～12 員) ヘテロアリールから選ばれる

の化合物、並びに全ての鏡像体、ジアステレオ異性体及び互変異性体、並びにその薬学的許容塩に関する。

【0008】

本発明の好ましい化合物は、 A 、 B 、 D 又は E の 1 つ又は 2 つが N である式 I の化合物

50

である。

更に、本発明の好ましい化合物は、A及びBの両方がNである式Iの化合物である。

更に、本発明の好ましい化合物は、A及びEの両方がNである式Iの化合物である。

更に、本発明の好ましい化合物は、B及びEの両方がNである式Iの化合物である。

更に、本発明の好ましい化合物は、A、B又はEの1つがNである式Iの化合物である。

更に、本発明の好ましい化合物は、A又はBの1つがNである式Iの化合物である。

【0009】

本発明の好ましい化合物は、式Iにおいて、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の各々が独立してH、ハロ、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) フルオロアルキル、シアノ、 (C_1-C_6) アルコキシカルボニル；ハロ、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) フルオロアルキルで置換された又は非置換のフェニル；及びヘテロアリアルから選ばれる化合物である。更に好ましいのは、隣接する炭素原子上に位置する R^1 と R^2 の対、又は R^2 と R^3 の対、又は R^3 と R^4 の対、又は R^4 と R^5 の対のいずれか一つは結合して不飽和(C_4)アルキレンブリッジを形成する化合物である。

【0010】

本発明の好ましい化合物は、式Iにおいて、 $m=1$ そして $n=1$ である化合物である。

本発明の好ましい化合物は、式Iにおいて、 $m=1$ そして $n=2$ である化合物である。

本発明の好ましい化合物は、式Iにおいて、 $m=1$ そして $n=3$ である化合物である。

本発明の好ましい化合物は、式Iにおいて、 $m=2$ そして $n=3$ である化合物である。

本発明の好ましい化合物は、式Iにおいて、 $m=3$ そして $n=3$ である化合物である。

【0011】

本発明の特定の化合物の例は、式Iの下記の化合物、並びにそれらの薬学的許容塩、水和物、溶媒和物、及び光学異性体及び他の立体異性体である。本発明の特に好ましい化合物は、 $n=2$ そして $m=1$ である化合物であり、下記のから成る群から選ばれる：

4-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

4-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

4-(5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

4-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

4-(6-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

4-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

4-(3-ブロモ-フェニル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-ニコチノニトリル；

4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

4-[5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

4-[5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

【0012】

4-[5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

1] オクタン；

3- (1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタ-4-イル)-キノリン；

4- (3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

4- (6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

4- [5- (2-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

1] オクタン；

4- [5- (3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

1] オクタン；

4- (5-ortho-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン； 10

5- (1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタ-4-イル)-ニコチン酸エチルエステル；

4- (5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

4- (6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

4- [5- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

4- [5- (4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

4- (5-ortho-トリル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

4- [5- (3-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン； 20

【0013】

4- [5- (3-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

1] オクタン；

4- [5- (4-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

4- [5- (2, 4-ジクロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

4- [5- (3-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

4- (5-para-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン； 30

4- [5- (4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

1] オクタン；

4- (5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

5- (1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタ-4-イル)-[3,4']-ビピリジニル；及び

4- (2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン。

【0014】

本発明の別の好ましい化合物は下記の化合物である：

(+)-4- (5-ブromo-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン； 40

(+)-4- (5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

(+)-4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

(+)-4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

(+)-4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

(+)-4- (5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

(+)-4- (5-ブromo-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オクタン；

(+)-4- (6-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.2.1] オク 50

タン；

(+)－4－ピラジン－2－イル－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)－4－ピリミジン－5－イル－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)－4－(5－クロロ－ピリジン－3－イル)－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン

；

(+)－4－[5－(3－トリフルオロメチル－フェニル)－ピリジン－3－イル]－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)－4－(3－ブromo－フェニル)－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)－5－(1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタ－4－イル)－ニコチノニトリル；

(+)－4－(5－トリフルオロメチル－ピリジン－3－イル)－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン； 10

【0015】

(+)－4－[5－(2－トリフルオロメチル－フェニル)－ピリジン－3－イル]－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)－4－[5－(4－トリフルオロメチル－フェニル)－ピリジン－3－イル]－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)－4－[5－(2－フルオロ－フェニル)－ピリジン－3－イル]－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)－4－[5－(4－フルオロ－フェニル)－ピリジン－3－イル]－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン； 20

(+)－3－(1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタ－4－イル)－キノリン；

(+)－4－(3－トリフルオロメチル－ピリジン－2－イル)－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)－4－(3－メトキシ－ピリジン－2－イル)－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)－4－[5－(2－メトキシ－フェニル)－ピリジン－3－イル]－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)－4－[5－(3－メトキシ－フェニル)－ピリジン－3－イル]－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)－4－(5－o－トリル－ピリジン－3－イル)－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン； 30

(+)－5－(1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタ－4－イル)－ニコチン酸エチルエステル；

(+)－4－(5－クロロ－ピリジン－2－イル)－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン

；

(+)－4－(6－メチル－ピリジン－3－イル)－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン

；

【0016】

(+)－4－[5－(3－トリフルオロメチル－フェニル)－ピリジン－2－イル]－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン； 40

(+)－4－[5－(4－クロロ－フェニル)－ピリジン－2－イル]－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)－4－(5－o－トリル－ピリジン－2－イル)－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)－4－[5－(3－クロロ－フェニル)－ピリジン－2－イル]－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)－4－[5－(3－フルオロ－フェニル)－ピリジン－2－イル]－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)－4－[5－(4－クロロ－フェニル)－ピリジン－3－イル]－1,4－ジアザ－ビシクロ[3.2.1]オクタン； 50

(+)-4-[5-(2,4-ジクロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)-4-[5-(3-クロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)-4-(5-p-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)-4-[5-(4-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)-4-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(+)-5-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル；及び

(+)-4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン。

【0017】

本発明の別の好ましい化合物は下記の化合物である：

(-)-4-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-4-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-4-(5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-4-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-4-(6-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-4-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-4-(3-ブromo-フェニル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-5-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-ニコチノニトリル；

(-)-4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-4-[5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-4-[5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

【0018】

(-)-4-[5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)-3-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-キノリン；

(-)-4-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン；

10

20

30

40

50

.1]オクタン；

(-)4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-[5-(2-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-[5-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-(5-o-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-ニコチン酸エチルエステル； 10

(-)4-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

【0019】

(-)4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン； 20

(-)4-(5-o-トリル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-[5-(3-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-[5-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン； 30

(-)4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-(5-p-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン；

(-)5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル； 40
及び

(-)4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン。

【0020】

本発明の別の好ましい化合物は、 $n = 1$ そして $m = 1$ の化合物であり、下記から成る群から選ばれる：

4-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；

4-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；

4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；

4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン；

4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン； 50

4-(5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-(6-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-(3-プロモ-フェニル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-4-イル)-ニコチノニトリル;
 4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-[5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-[5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;

10

【0021】

4-[5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 3-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-4-イル)-キノリン;
 4-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-[5-(2-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-[5-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;

30

4-(5-オトリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-4-イル)-ニコチン酸エチルエステル;
 4-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-(5-オトリル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;

40

【0022】

4-[5-(3-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-[5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;
 4-(5-pトリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン;

50

4-[5-(4-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン;

4-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン;

5-(1,4-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル; 及び

4-(2-メチル-5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン。

【0023】

本発明の別の好ましい化合物は、 $n = 3$ そして $m = 1$ の化合物であり、下記から成る群から選ばれる:

4-(5-ブromoピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

10

4-(5-フェニルピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-(5-フェニルピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-(5-ブromoピリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-(6-フェニルピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-(5-クロロピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

20

4-[5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-(3-ブromoフェニル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

5-(1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナ-4-イル)-ニコチノニトリル;

4-(5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-[5-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

30

4-[5-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

【0024】

4-[5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナ-4-イル)-キノリン;

4-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-[5-(2-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

40

4-[5-(3-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-(5-o-トリルピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

5-(1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナ-4-イル)-ニコチン酸エチルエステル;

4-(5-クロロピリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-(6-メチルピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-[5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン;

4-[5-(4-クロロフェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1] 50

ノナン；

4-(5-*o*-トリル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]

ノナン；

4-[5-(3-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.

1]ノナン；

4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]

ノナン；

【0025】

4-[5-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3 10
3.1]ノナン；

4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]
ノナン；

4-(5-*p*-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.
1]ノナン；

4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル；及び

4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシク
ロ[3.3.1]ノナン。

20

【0026】

本発明の別の好ましい化合物は、下記から選ばれる：

(+)-4-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(+)-4-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン

；

(+)-4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(+)-4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(+)-4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(+)-4-(5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ
ン；

30

(+)-4-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(+)-4-(6-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ
ン；

(+)-4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(+)-4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(+)-4-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(+)-4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジア
ザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(+)-4-(3-ブromo-フェニル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(+)-5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナ-4-イル)-ニコチノニトリル；

40

(+)-4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3
.1]ノナン；

(+)-4-[5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジア
ザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

(+)-4-[5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジア
ザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン；

【0027】

(+)-4-[5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシク
ロ[3.3.1]ノナン；

(+)-4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシク

50

ロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 3 - (1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナ-4-イル) - キノリン ;

(+) - 4 - (3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 4 - (6-メトキシ-ピリジン-2-イル) - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 4 - [5 - (2-メトキシ-フェニル) - ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 4 - [5 - (3-メトキシ-フェニル) - ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 4 - (5-o-トリル-ピリジン-3-イル) - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 5 - (1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナ-4-イル) - ニコチン酸エチルエステル ;

(+) - 4 - (5-クロロ-ピリジン-2-イル) - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 4 - (6-メチル-ピリジン-3-イル) - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 4 - [5 - (3-トリフルオロメチル-フェニル) - ピリジン-2-イル] - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 4 - [5 - (4-クロロ-フェニル) - ピリジン-2-イル] - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 4 - (5-o-トリル-ピリジン-2-イル) - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

【0028】

(+) - 4 - [5 - (3-クロロ-フェニル) - ピリジン-2-イル] - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 4 - [5 - (3-フルオロ-フェニル) - ピリジン-2-イル] - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 4 - [5 - (4-クロロ-フェニル) - ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 4 - [5 - (2, 4-ジクロロ-フェニル) - ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 4 - [5 - (3-クロロ-フェニル) - ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 4 - (5-p-トリル-ピリジン-3-イル) - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 4 - [5 - (4-メトキシ-フェニル) - ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 4 - (5-メトキシ-ピリジン-3-イル) - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(+) - 5 - (1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナ-4-イル) - [3,4'] ビピリジニル ; 及び

(+) - 4 - (2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル) - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン。

【0029】

本発明の別の好ましい化合物は、下記から成る群から選ばれる：

(-) - 4 - (5-ブromo-ピリジン-3-イル) - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - (5-フェニル-ピリジン-3-イル) - 1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - ピリジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - ピリジン-3-イル-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - ピリジン-4-イル-1,4-ジアザ-ビスクロ [3.3.1] ノナン ;

10

20

30

40

50

(-) - 4 - (5 - フェニル - ピリダジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - (6 - フェニル - ピリダジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - ピラジン - 2 - イル - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - ピリミジン - 5 - イル - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - [5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - (3 - ブロモ - フェニル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 5 - (1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナ - 4 - イル) - ニコチノニトリル ;

(-) - 4 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - [5 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - [5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

【0030】

(-) - 4 - [5 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - [5 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 3 - (1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナ - 4 - イル) - キノリン ;

(-) - 4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - [5 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - (5 - o - トリル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 5 - (1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナ - 4 - イル) - ニコチン酸エチルエステル ;

(-) - 4 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - [5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリジン - 2 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 2 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

【0031】

(-) - 4 - (5 - o - トリル - ピリジン - 2 - イル) - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - [5 - (3 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 2 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - [5 - (3 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 2 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン ;

(-) - 4 - [5 - (4 - クロロ - フェニル) - ピリジン - 3 - イル] - 1,4 - ジアザ - ビシクロ [50

10

20

30

40

3.3.1]ノナン；

(-)4-[5-(2,4-ジクロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-[5-(3-クロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-(5-p-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-[5-(4-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン；

(-)5-(1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル；及び

(-)4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン。

【0032】

本発明の別の好ましい化合物は、 $n = 3$ そして $m = 2$ の化合物であり、下記から成る群から選ばれる：

4-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-(5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-(6-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-(3-ブromo-フェニル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

5-(1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカ-4-イル)-ニコチノニトリル；

4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-[5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-[5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-[5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

【0033】

4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

3-(1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカ-4-イル)-キノリン；

4-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-[5-(2-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

4-[5-(3-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

2]デカン；

4-(5-*o*-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカ-4-イル)-ニコチン酸エチルエステル；

4-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

4-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

4-(5-*o*-トリル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

4-[5-(3-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

【0034】

4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

4-[5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

4-(5-*p*-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

2]デカン；

4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル；及び

4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン。

【0035】

本発明の別の好ましい化合物は、下記から成る群から選ばれる：

(+)-4-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

(+)-4-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

；

(+)-4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

(+)-4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

(+)-4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

(+)-4-(5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

(+)-4-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

(+)-4-(6-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

(+)-4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

(+)-4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

(+)-4-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

(+)-4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

(+)-4-(3-ブromo-フェニル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

(+)-5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカ-4-イル)-ニコチノニトリル；

(+)-4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.3.2]デカン；

10

20

30

40

50

(+)-4-[5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-4-[5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

【0036】

(+)-4-[5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-3-(1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカ-4-イル)-キノリン;

10

(+)-4-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-4-[5-(2-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-4-[5-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-4-(5-ortho-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

20

(+)-5-(1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカ-4-イル)-ニコチン酸エチルエステル;

(+)-4-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-4-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-4-(5-ortho-トリル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

30

【0037】

(+)-4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-4-[5-(3-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-4-[5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-4-[5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

40

(+)-4-(5-para-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン;

(+)-5-(1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル; 及び
(+)-4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン。

50

【0038】

本発明の別の好ましい化合物は、下記から成る群から選ばれる：

- (-)4-(5-ブロモペリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-(5-フェニルペリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- ；
- (-)4-ペリジン-2-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-ペリジン-3-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-ペリジン-4-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-(5-フェニルペリダジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-(5-ブロモペリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-(6-フェニルペリダジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- ；
- (-)4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-(5-クロロペリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-[5-(3-トリフルオロメチルフェニル)ペリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-(3-ブロモフェニル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)5-(1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカ-4-イル)-ニコチノニトリル；
- (-)4-(5-トリフルオロメチルペリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-[5-(2-トリフルオロメチルフェニル)ペリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

【0039】

- (-)4-[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)ペリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-[5-(2-フルオロフェニル)ペリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-[5-(4-フルオロフェニル)ペリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)3-(1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカ-4-イル)-キノリン；
- (-)4-(3-トリフルオロメチルペリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-(6-メトキシペリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- ；
- (-)4-[5-(2-メトキシフェニル)ペリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-[5-(3-メトキシフェニル)ペリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-(5-オトリルペリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- ；
- (-)5-(1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカ-4-イル)-ニコチン酸エチルエステル；
- (-)4-(5-クロロペリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-(6-メチルペリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；
- (-)4-[5-(3-トリフルオロメチルフェニル)ペリジン-2-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

【0040】

- (-)4-[5-(4-クロロフェニル)ペリジン-2-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.2]デカン；

3.3.2]デカン；

(-) - 4 - (5-o-トリル-ピリジン-2-イル) - 1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン；

(-) - 4 - [5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] - 1,4-ジアザ-ビシクロ [

3.3.2]デカン；

(-) - 4 - [5-(3-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル] - 1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン；

(-) - 4 - [5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン；

(-) - 4 - [5-(2,4-ジクロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン；

(-) - 4 - [5-(3-クロロ-フェニル)-ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン；

(-) - 4 - (5-p-トリル-ピリジン-3-イル) - 1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン；

(-) - 4 - [5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル] - 1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン；

(-) - 4 - (5-メトキシ-ピリジン-3-イル) - 1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン；

(-) - 5 - (1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカ-4-イル) - [3,4']ビピリジニル；及び 20

(-) - 4 - (2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル) - 1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.2]デカン。

【0041】

本発明の別の好ましい化合物は、 $n = 3$ そして $m = 3$ の化合物であり、下記から成る群から選ばれる：

4-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカン；

4-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカン；

4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカン；

4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカン；

4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカン；

4-(5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカン

；

4-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカン；

4-(6-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカン

；

4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカン；

4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカン；

4-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカン；

4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカン；

4-(3-ブromo-フェニル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカン；

5-(1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカ-4-イル)-ニコチノニトリル；

4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカン；

4-[5-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカン；

【0042】

4-[5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3.3]ウンデカン；

4-[5-(2-フルオロ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.3. 50

- 3]ウンデカン；
 4-[5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；
- 3]ウンデカン；
 3-(1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカ-4-イル)-キノリン；
 4-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-[5-(2-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；
- 3]ウンデカン；
 4-[5-(3-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン； 10
- 3]ウンデカン；
 4-(5-オトリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；
 5-(1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカ-4-イル)-ニコチン酸エチルエステル；
 4-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-[5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-[5-(4-クロロフェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-(5-オトリル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン； 20
- 【0043】**
 4-[5-(3-クロロフェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-[5-(3-フルオロフェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；
- 3]ウンデカン；
 4-[5-(4-クロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-[5-(2,4-ジクロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；
- 3]ウンデカン；
 4-[5-(3-クロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン； 30
- 4-(5-pトリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；
 4-[5-(4-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；
- 3]ウンデカン；
 4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン；
 5-(1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル；及び
 4-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.3.3]ウンデカン。

【0044】

本願で使用する“アルキル”の用語は、特に指示がない限り、直鎖又は分枝鎖の基を有する飽和の一価炭化水素基を含む。アルキル基の例にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、及びtertブチルを含むが、これらに限定されない。 40

【0045】

本願で使用する“アルケニル”の用語は、特に指示がない限り、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有するアルキル基を含み、ここでアルキルは前に定義した通りである。アルケニルの例にはエテニル及びプロペニルを含むが、これらに限定されない。

【0046】

本願で使用する“アルキニル”の用語は、特に指示がない限り、少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を有するアルキル基を含み、ここでアルキルは前に定義した通りである。アルキニルの例にはエチニル及びプロピニルを含むが、これらに限定されない。 50

【0047】

本願で使用する“シクロアルキル”の用語は、特に記載のない限り、非芳香族飽和アルキル基を含み、ここでアルキルは前に定義した通りである。シクロアルキルの例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルを含むが、これらに限定されない。“ビシクロアルキル”基は二つの環から成る非芳香族飽和炭素環式基である。ビシクロアルキル基の例は、ビシクロ[2. 2. 2.]ーオクチル及びノルボニルを含むが、これらに限定されない。“シクロアルケニル”及び“ビシクロアルケニル”の用語は炭素環部員を接続する1又はそれ以上の炭素ー炭素二重結合(“エンドサイクリック”二重結合)及び/又は炭素環部員と隣接する非環炭素を接続する1又はそれ以上の炭素ー炭素二重結合(“エクソサイクリック”二重結合)を含む以外は、前に定義した非芳香族炭素環式シクロアルキル及びビシクロアルキル基を云う。シクロアルケニルの例はシクロペンテニル及びシクロヘキセニルを含むが、これらに限定されない。ビシクロアルケニル基の非限定的例はノルボレニルである。シクロアルキル、シクロアルケニル、ビシクロアルキル、及びビシクロアルケニル基はまた、これらのそれぞれのカテゴリのそれぞれについて前に記載した基と類似の基を含むが、しかしそれらは1又はそれ以上のオキソ基で置換されている。オキソ基を含むかかる基の例は、オキソシクロペンチル、オキソシクロブチル、オキソシクロペンテニル、及びノルカムホルルを含むが、これらに限定されない。

10

【0048】

本願で使用する“アリール”の用語は、特に記載のない限り、芳香族炭化水素から一つの水素原子を除いて誘導された有機基を含む。アリール基の例はフェニル及びナフチルを含むが、これらに限定されない。

20

【0049】

本願で使用する“ヘテロ環式”及び“ヘテロシクロアルキル”の用語は、O、S及びNから選ばれる1又はそれ以上のヘテロ原子、好ましくは1ないし4個のヘテロ原子を含む非芳香族環式基を云う。“ヘテロビシクロアルキル”基は、環の少なくとも1つがヘテロ原子(O、S又はN)を含む非芳香族二環の環式基である。本発明のヘテロ環式基は1又はそれ以上のオキソ基で置換された環系をも含むことができる。非芳香族ヘテロ環式基はアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼピニル、ピペラジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキサラニル、ピラゾリニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、3H-インドリル、キヌクリジニル及びキノリジニルを含むが、これらに限定されない。

30

【0050】

本願で使用する“ヘテロアリール”の用語は、1又はそれ以上のヘテロ原子(O、S又はN)を含む芳香族基を云う。1又はそれ以上のヘテロ原子を含む多環基であって、該基の少なくとも1つの環が芳香族である多環基は“ヘテロアリール”基である。本発明のヘテロアリール基はまた、1またはそれ以上のオキソ基で置換された環系を含む。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プリニル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ジヒドロキノリル、テト

40

50

ラヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ベンゾフリル、フロピリジニル、ピロロピリミジニル、及びアザインドリルを含むが、これらに限定されない。

【0051】

前記のヘテロアリール、ヘテロ環式及びヘテロシクロアルキル基はC-結合でもN-結合（これが可能な場合）でもよい。例えば、ピロールから誘導された基はピロール-1-イル（N-結合）でも又はピロール-3-イル（C-結合）でもよい。

【0052】

特に記載のない限り、本願で使用する“1又はそれ以上の置換基”の用語は、1から、使用可能な結合位置の数に基づき可能な最大置換基数を云う。

10

【0053】

本願で使用する“治療する”の用語は、かかる用語が適用する障害若しくは症状、又はかかる症状若しくは障害の1つ又はそれ以上の兆候を転換、緩和、進行の阻止又は防止することを云う。本願で使用する“治療”の用語は、治療する行為を云い、“治療する”は直前に定義した通りである。

【0054】

式Iの化合物はキラル中心を含んでもよく、従って異なるエナンチオマー形及びジアステレオマー形で存在し得る。個々の異性体は公知の方法、例えば最終生成物又はその中間体の製造において光学的分割、光学選択的反応、又はクロマトグラフィー分離、により得ることができる。本発明は、式Iの化合物のラセミ体混合物として並びに個々のエナンチオマー及びジアステレオマーとして、式Iの化合物の全ての光学異性体及び全ての立体異性体、及びそれらの混合物、並びにそれぞれそれらを含む又は使用する医薬組成物及び前に定義した治療の方法に関する。

20

【0055】

本発明の式Iの化合物が塩基性化合物である限り、それらは全て種々の無機及び有機の酸と広範囲の種々の塩を形成することができる。かかる塩は動物への投与のために薬学的に許容されるものでなければならないが、初めに塩基性化合物を反応混合物から薬学的に許容されない塩として単離し、そして次ぎにアルカリ性試薬を用いた処理により単に遊離塩基性化合物に変換し、その後、遊離塩基を薬学的に許容される酸付加塩に変換するのが実際にはしばしば望ましい。本発明の塩基性化合物の酸付加塩は、塩基性化合物を実質的に等量の選んだ鉱酸又は有機酸で、水性溶媒又は適当な有機溶媒、例えばメタノール又はエタノール、の中で処理することにより容易に製造される。溶媒を注意深く蒸発させると、所望の固体塩が容易に得られる。本発明の前述の塩基性化合物の薬学的に許容される酸付加塩を製造するのに使用される酸は、非毒性酸付加塩、即ち薬学的に許容されるアニオンを含む塩、を形成する酸である。該非毒性酸付加塩の例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩若しくは硫酸水素塩、リン酸塩若しくは酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩若しくは酸性クエン酸塩、酒石酸塩若しくは酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカラート、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びパモエート（即ち、1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)塩である。

30

40

【0056】

本発明はまた、同位体で標識された化合物を含み、該化合物は式Iに示された化合物と同じであるが、1又はそれ以上の原子が、通常天然に見られる原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子により置き換えられている。本発明の化合物に含められる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、イオウ、フッ素及び塩素を含み、例えばそれぞれ²H、³H、¹³C、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、及び³⁶Clである。前述の同位体及び／又は他の原子の他の同位体を含む本発明の化合物、そのプロドラッグ、及び該化合物若しくは該プロドラッグの薬学的許容塩は本発明の範囲内である。本発明のある同位体標識化合物、例えば³H及び¹⁴Cのような放射性同位

50

体が混入された化合物は、薬物及び／又は基質組織分配アッセイに有用である。トリチウム化された、即ち³H、及び炭素-14、即ち¹⁴C、同位体は製造し易さ及び検出性から特に好ましい。更に、ジューテリウム、即ち²H、のような重い同位体での置換は、より大きい代謝安定性、例えばイン ビボ半減期の増加又は用量要求の減少、から生じるある種の治療上の利点を与えることができ、それゆえ、いくつかの状況では好ましいであろう。本発明の式 I の同位体標識された化合物及びそのプロドラッグは一般に、同位体標識されていない試薬を、容易に入手できる同位体標識された試薬に置き換えて、以下にスキーム及び／又は実施例に開示された手順を実施することにより製造できる。

【0057】

本発明はまた、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、壊疽性膿皮症及びクローン病を含むが、これらに限定されない）、過敏性腸症候群、痙攣性異緊張症、慢性疼痛、急性疼痛、腹腔スプルー、囊炎（pouchitis）、血管収縮、不安、パニック障害、鬱病、双極性障害、自閉症、睡眠障害、時差ぼけ、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、認識機能障害、（例えばアルコール、バルビツール酸誘導体、ビタミン欠乏症、ストリートドラッグ、鉛、砒素、水銀から生じる）薬物／毒物誘発認識損傷、（例えばアルツハイマー病（老人性痴呆）、血管性痴呆、パーキンソン病、多発性硬化症、AIDS、脳炎、外傷、腎性及び肝性脳症、甲状腺低下、ピック病、コルサコフ症候群、及び前頭又は皮質下部痴呆から生じる）疾病誘発性認識損傷、高血圧、過食、食欲不振、肥満、不整脈、胃酸過剰分泌、潰瘍、クロム親和性細胞腫、進行性筋肉上麻痺、薬品依存症及び中毒（例えばニコチン（及び／又はタバコ製品）、アルコール、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸誘導体、オピオイド又はコカインへの依存又は中毒）、頭痛、偏頭痛、発作、外傷性脳傷害（TBI）、強迫異常症（OCD）、精神病、ハンチントン舞踏病、晩発性運動障害、運動過剰症、失読症、精神分裂病、多発梗塞性痴呆、年齢に係る認識衰微、小発作欠神性てんかんを含むてんかん、注意不足活動亢進症（ADHD）、ツーレット症候群、特にニコチン依存症、中毒及び禁断症状、から選ばれる障害又は症状を治療するための（哺乳類における禁煙療法における使用を含む）、かかる障害又は症状を治療するのに有効な量の式 I の化合物又はその薬学的許容塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

10

20

【0058】

本発明はまた、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、壊疽性膿皮症及びクローン病を含むが、これらに限定されない）、過敏性腸症候群、痙攣性異緊張症、慢性疼痛、急性疼痛、腹腔スプルー、囊炎、血管収縮、不安、パニック障害、鬱病、双極性障害、自閉症、睡眠障害、時差ぼけ、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、認識機能障害、（例えばアルコール、バルビツール酸誘導体、ビタミン欠乏症、ストリートドラッグ、鉛、砒素、水銀から生じる）薬物／毒物誘発認識損傷、（例えばアルツハイマー病（老人性痴呆）、血管性痴呆、パーキンソン病、多発性硬化症、AIDS、脳炎、外傷、腎性及び肝性脳症、甲状腺低下、ピック病、コルサコフ症候群、及び前頭又は皮質下部痴呆から生じる）疾病誘発性認識損傷、高血圧、過食、食欲不振、肥満、不整脈、胃酸過剰分泌、潰瘍、クロム親和性細胞腫、進行性筋肉上麻痺、薬品依存症及び中毒（例えばニコチン（及び／又はタバコ製品）、アルコール、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸誘導体、オピオイド又はコカインへの依存又は中毒）、頭痛、偏頭痛、発作、外傷性脳傷害（TBI）、強迫異常症（OCD）、精神病、ハンチントン舞踏病、晩発性運動障害、運動過剰症、失読症、精神分裂病、多発梗塞性痴呆、年齢に係る認識衰微、小発作欠神性てんかんを含むてんかん、注意不足活動亢進症（ADHD）、ツーレット症候群、特にニコチン依存症、中毒及び禁断症状、から選ばれる障害又は症状の治療法（哺乳類における禁煙療法における使用を含む）であって、かかる治療を必要とする哺乳類に、かかる障害又は症状を治療するのに有効な量の式 I の化合物又はその薬学的許容塩を投与することを特徴とする治療法に関する。

30

40

【0059】

本発明はまた、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、壊疽性膿皮症及びクローン病を含むが、これらに限定されない）、過敏性腸症候群、けい性異緊張症、慢性疼痛、急性疼痛、腹腔スプルー、囊炎、血管収縮、不安、パニック障害、鬱病、双極性障害、自閉症、睡眠障害

50

、時差ぼけ、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、認識機能障害、（例えばアルコール、バルビツール誘導体、ビタミン欠乏症、ストリートドラッグ、鉛、砒素、水銀から生じる）薬物／毒物誘発認識損傷、（例えばアルツハイマー病（老人性痴呆）、血管性痴呆、パーキンソン病、多発性硬化症、AIDS、脳炎、外傷、腎性及び肝性脳症、甲状腺低下、ピック病、コルサコフ症候群、及び前頭又は皮質下部痴呆から生じる）疾病誘発性認識損傷、高血圧、過食、食欲不振、肥満、不整脈、胃酸過剰分泌、潰瘍、クロム親和性細胞腫、進行性筋肉上麻痺、薬品依存症及び中毒（例えばニコチン（及び／又はタバコ製品）、アルコール、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸誘導体、オピオイド又はコカインへの依存又は中毒）、頭痛、偏頭痛、発作、外傷性脳傷害（TBI）、強迫異常症（OCD）、精神病、ハンチントン舞蹈病、晩発性運動障害、運動過剰症、失読症、精神分裂病、多発梗塞性痴呆、年齢 10
に 関 係 す る 認 識 衰 微、小 発 作 欠 神 性 て ん か ん を 含 む て ん か ん、注 意 不 足 活 動 亢 進 症（ADHD）、ツォレット症候群、特にニコチン依存症、中毒及び禁断症状、から選ばれる障害又は症状を治療するための（哺乳類における禁煙療法における使用を含む）、ニコチン受容体調節量の式 I の化合物又はその薬学的許容塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【0060】

本発明はまた、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、壊疽性膿皮症及びクローン病を含むが、これらに限定されない）、過敏性腸症候群、痙攣性異緊張症、慢性疼痛、急性疼痛、腹腔スプルー、囊炎、血管収縮、不安、パニック障害、鬱病、双極性障害、自閉症、睡眠障害、時差ぼけ、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、認識機能障害、（例えばアルコール、バルビ 20
ツォール酸誘導体、ビタミン欠乏症、ストリートドラッグ、鉛、砒素、水銀から生じる）薬物／毒物誘発認識損傷、（例えばアルツハイマー病（老人性痴呆）、血管性痴呆、パーキンソン病、多発性硬化症、AIDS、脳炎、外傷、腎性及び肝性脳症、甲状腺低下、ピック病、コルサコフ症候群、及び前頭又は皮質下部痴呆から生じる）疾病誘発性認識損傷、高血圧、過食、食欲不振、肥満、不整脈、胃酸過剰分泌、潰瘍、クロム親和性細胞腫、進行性筋肉上麻痺、薬品依存症及び中毒（例えばニコチン（及び／又はタバコ製品）、アルコール、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸誘導体、オピオイド又はコカインへの依存又は中 30
毒）、頭痛、偏頭痛、発作、外傷性脳傷害（TBI）、強迫異常症（OCD）、精神病、ハンチントン舞蹈病、晩発性運動障害、運動過剰症、失読症、精神分裂病、多発梗塞性痴呆、年齢に 関 係 す る 認 識 衰 微、小 発 作 欠 神 性 て ん か ん を 含 む て ん か ん、注 意 不 足 活 動 亢 進 症（ADHD）、ツォレット症候群、特にニコチン依存症、中毒及び禁断症状、から選ばれる障害又は症状の治療法（哺乳類における禁煙療法における使用を含む）であって、かかる治療を必要とする哺乳類に、ニコチン受容体調節量の式 I の化合物又はその薬学的許容塩を投与することを特徴とする治療法に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0061】

式 I の化合物は以下に記載の方法に従って容易に製造することができる。以下の反応スキーム及び検討において、A、B、D、E 及び F は特に指示がない限り、式 I の化合物の定義において定義したとおりである。

【0062】

本願で使用する“不活性反応溶媒”の用語は、成分が出発材料、試薬、又は中間体若しくは生成物と、所望の生成物の収量に悪影響を及ぼすように相互作用しない溶媒系を云う。

【0063】

以下の合成順序のいずれかの間、関係するいずれかの分子上の感受性又は反応性基を保護することが必要且つ／又は望ましいであろう。これは、T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999 に記載された基のような、慣用の保護基によって達成し得る。

【0064】

スキーム I を参照すると、式 I の化合物は、式 I I の化合物を式 I I I の化合物にカッ 50

プリングすることにより製造することができる。ここで、Xは脱離基又は塩基の存在下又は不存在下で酸化性付加を受ける能力のある基である（例えば、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨージド、トリフレート、メチルスルフィド、アルキルスルフィド、アリールスルフィド、アルキルスルホキシド、又はアリールスルホキシド）。このカップリングはパラジウム、ニッケル又は銅のような有機金属試薬の使用により容易にすることができ、好ましい方法は、Wolfe, J. P. ; Buchwald, S. L. J. Org. Chem. 2000, 65, 1144-1157 ; Wolfe外、J. Org. Chem. 2000, 65, 1158-1174; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. J. Org. Chemに記載されたようなブッチワルドの方法である。

【0065】

このカップリング工程において、パラジウム触媒は、酢酸パラジウム（II）、塩化パラジウム（II）、ビス（アセトニトリル）塩化パラジウム（II）、ビス（ベンゾニトリル）塩化パラジウム（II）、臭化パラジウム（II）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（II）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）クロロホルム付加物、パラジウム（0）テトラキス（トリフェニルホスフィン）、アリル塩化パラジウム二量体、ジクロロ[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加物；より好ましくはトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）からなる群から選ばれたパラジウム化合物（但し、これらに限定されない）；及び1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、1, 2-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン、1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル、ジシクロヘキシルフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリ-イソプロピルホスフィン、トリ-n-プロピルホスフィン、トリ-イソブチルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン、トリ-オトリルホスフィン、トリフェニルホスフィン、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-ビフェニル、2-（tert-ブチルホスフィノ）-ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-（N, N-ジメチルアミノ）ビフェニル、又は2-tert-ブチルホスフィノ-2'-（N, N-ジメチルアミノ）ビフェニル；更に好ましくは2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチルから選ばれたホスフィン配位子（但し、これらに限定されない）の組み合わせから形成し得る。

【0066】

このステップは下記から選ばれた塩基（但し、これらに限定されない）の存在下又は不存在下で行われる：トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水酸化ナトリウム若しくはカリウム、炭酸リチウム若しくはナトリウム若しくはカリウム若しくはセシウム、フッ化セシウム、ナトリウム若しくはカリウムtert-ブトキシド、酢酸ナトリウム若しくはカリウム若しくはセシウム、ジイソプロピルエチルアミン、及び1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン；更に好ましくはナトリウムtert-ブトキシド。

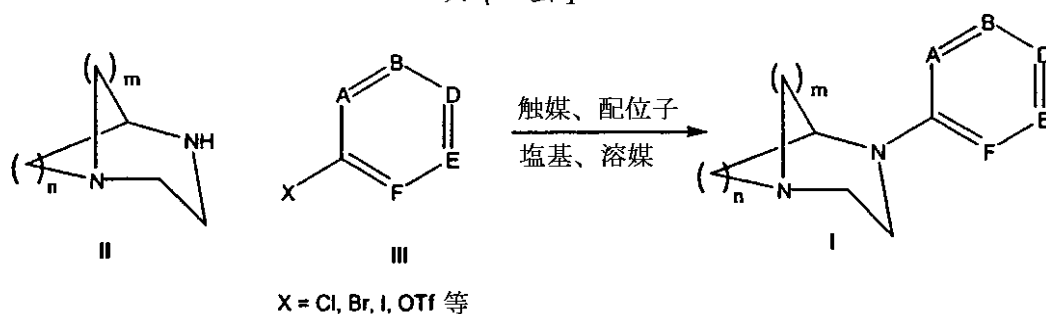
【0067】

反応は、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、又はジメチルスルホキシド、更に好ましくはトルエンのような不活性反応溶媒の存在下又は不存在下で実施し得る。スキームIの前述の工程は通常、約-10℃から約150℃、好ましくは110℃近辺の温度で実施できる。

【0068】

【化 2】

スキーム I



10

【0069】

式 I I の化合物は文献で知られた方法又は当業者により他の手段で製造することができる。式 I I I の化合物において、X は脱離能力及び／又は酸化性付加を受ける能力がある官能基、例えば F、Cl、Br、I、トリフレート、メチルスルフィド、アルキルスルフィド、アリールスルフィド、アルキルスルホキシド、又はアリールスルホキシド（但し、これらに限定されない）として定義される。

【0070】

式 I I で、 $m = 1$ そして $n = 1$ の化合物は、スキーム I I 及び I I I に示される二つの異なる手順により製造することができる。スキーム I I を参照すると、(4-ベンジルピペラジン-2-イル)-メタノール、I V、は Naylor 外、J. Med. Chem. 1993, 36, 2075 の手順により製造され、そして第 2 級アミン官能基は T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999 に記載の手順に従ってトリフルオロアセトアミドとして保護されて式 V の化合物を与えた。トリフルオロ酢酸無水物及びピリジン溶媒としてのジクロロメタンと 0℃ から周囲温度で使用する手順が好ましい。V 中のベンジル基は T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999 に記載の手順に従って除去して式 V I の化合物を生成する。50 psi の水素ガス、触媒として炭素上の 10% パラジウム、及び溶媒としてエタノール／濃 HCl を使用して周囲温度で行う手順が好ましい。式 V I の化合物をアゾジカルボン酸ジエチル又はアゾジカルボン酸ジイソプロピル、好ましくはアゾジカルボン酸ジエチル、及びホスフィン試薬、例えばジシクロヘキシルフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリイソプロピルホスフィン、トリ-n-プロピルホスフィン、トリイソブチルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン、トリ-ortho-トリルホスフィン、トリフェニルホスフィン、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-ビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル又はポリマーに支持されたトリフェニルホスフィン；更に好ましくはトリフェニルホスフィン（但し、これらに限定されない）、を用いて、不活性反応溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、塩化メチレン、クロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、又はジメチルスルホキシド、更に好ましくはテトラヒドロフラン、の中で、0℃ から 100℃、好ましくは 20℃ で処理すると、式 V I I のジアザニ環式化合物が生成する。この変換法の別の方法は、式 V I の第 1 級アルコール官能基を良好な脱離基、例えば Cl、Br、I、トシレート、メシレート（但し、これらに限定されない）、に変換し、次いで熱的条件下で塩基を添加して又は添加せずに所望の二環 V I I に環化する。V I I 中のトリフルオロアセトアミド基は T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999 に記載の手順に従って除去する。ここで、炭酸ナトリウムをメタノール／水反応溶媒中で 60℃ で使用する手順が、式 I I で $m = 1$ そして

20

30

40

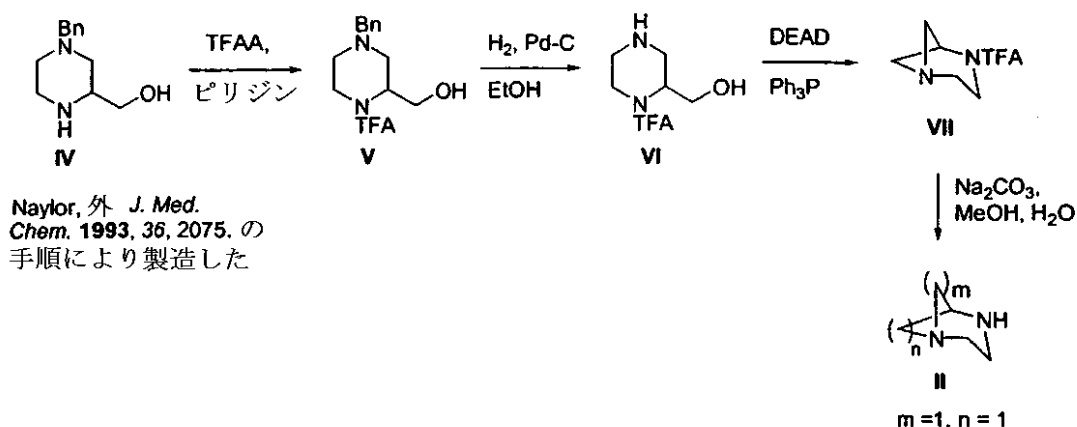
50

n = 1 の化合物を形成するのに好ましい。

【0071】

【化3】

スキームII



10

【0072】

式 I I で、m = 1 として n = 1 の化合物を製造する第 2 の方法は、スキーム I I I に記載されている。スキーム I I I を参照すると、市販の N-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オールは、WO 02/06221 の Sum, F. W. 及び Hu, B. の手順を用いて式 V I I I の化合物に変換された。化合物 V I I I のアミンは、臭化プロモアセチル又は塩化プロモアセチルを用いて、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、1, 4-ジオキサン又は水（但し、これらに限定されない）のような適当な不活性溶媒又は溶媒の混合物中で、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、炭酸ナトリウム若しくはカリウム、重炭酸ナトリウム若しくはカリウム、水酸化ナトリウム若しくはカリウム（但し、これらに限定されない）のような適当な塩基の存在下でアシル化される。最も好ましい条件は、臭化プロモアセチルをトルエンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との混合物中使用して式 I X の化合物を生成する。式 I X の化合物は、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1, 2-ジメトキシエタン又は 1, 4-ジオキサン（但し、これらに限定されない）のような不活性溶媒中で還流加熱して、式 X の化合物を形成する。ここで更に好ましい溶媒はトルエンである。化合物 X のベンズヒドリル保護基は T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999 に記載された手順に従って除去して、式 X I の化合物を生成する。50 p s i の水素ガス、触媒として炭素上の 10 % パラジウム、及びエタノールを使用する手順が好ましい。ラクタム X I は、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、アラン、又は水素化ジ-イソブチルアルミニウム（但し、これらに限定されない）、好ましくは水素化リチウムアルミニウム、のような適当な還元剤を用いて、エーテル、T H F、1, 2-ジメトキシエタン、又は 1, 4-ジオキサン、好ましくは T H F、のような不活性溶媒中で、0 °C から 150 °C、好ましくは 50 °C で還元して式 X I I の化合物を形成する。X I I 中のベンジル基は T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999 に記載された手順に従って除去される。50 p s i の水素ガス、触媒として炭素上の 10 % パラジウム、及び溶媒としてエタノール／濃 H C l を使用して周囲温度で行う手順が、式 I I で m = 1 として n = 1 の化合物を生成するのに好ましい。

20

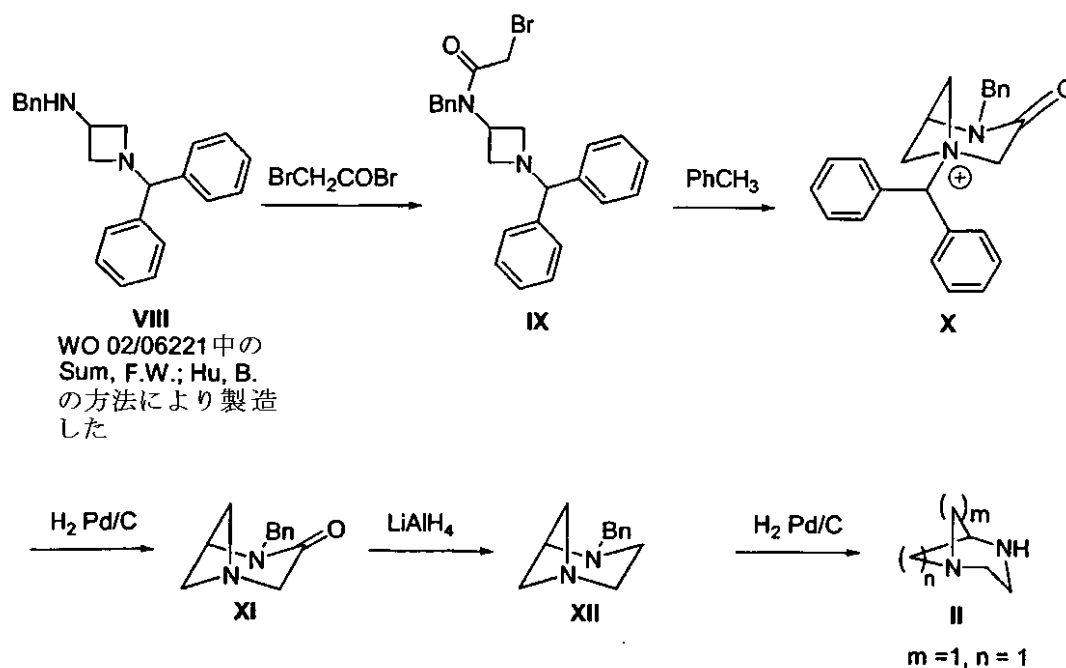
30

40

【0073】

【化 4】

スキームIII



10

20

【0074】

式 I I で、 $m = 1$ そして $n = 2$ の化合物は、三つの異なる手順により製造することができる。第 1 の方法は、Strum 外、J. Med. Chem., 1977, 20, 1333-7 に記載された手順に従う。第 2 及び第 3 の方法は下記のスキーム I V 及び V に示される。スキーム I V を参照すると、式 X I I I のアザビシクロ [2. 2. 1] アルカン-3-オンは Saunders 外、J. C hem. Soc., Chem. Commun., 1988, 1618-9 に記載された手順に従って製造された。式 X I I I の化合物は、炭酸リチウム若しくはナトリウム若しくはカリウム若しくはセシウム、水酸化リチウム若しくはナトリウム若しくはカリウム、酢酸ナトリウム若しくはカリウム、ナトリウム若しくはカリウム α -ブトキシド（但し、これらに限定されない）、好ましくは炭酸ナトリウム、のような塩基の存在下でヒドロキシルアミンヒドロクロリドで処理することにより、対応する式 X I V のオキシム化合物に変換される。この反応は、メタノール、エタノール、 n -若しくは i -プロパノール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメトキシエタン、好ましくはメタノール、のような不活性反応溶媒中で 0°C から 150°C 、好ましくは 70°C 、で実施される。オキシム化合物 X I V は、硫酸、硝酸、塩酸、酢酸、リン酸、ギ酸、又はポリリン酸（但し、これらに限定されない）のような適当な酸で 0°C から 150°C で処理することによりベックマン転位を経て環拡大する。或いは、オキシム X I V は三塩化リン又は三臭化リンで、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン又はクロロホルムのような不活性反応溶媒中で処理することができる。好ましくは、オキシム X I V は濃硫酸に溶解し、そして 100°C に加熱して式 X V のラクタム化合物を形成した。ラクタム X V は、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、アラン、又は水素化ジ-イソプロチルアルミニウム（但し、これらに限定されない）、好ましくは水素化リチウムアルミニウム、のような適当な還元剤を用いて、エーテル、THF、1, 2-ジメトキシエタン、又は 1, 4-ジオキサン、好ましくは THF、のような不活性溶媒中で、 0°C から 150°C 、好ましくは 50°C で還元して、式 I I で $m = 1$ そして $n = 2$ の化合物を形成する。

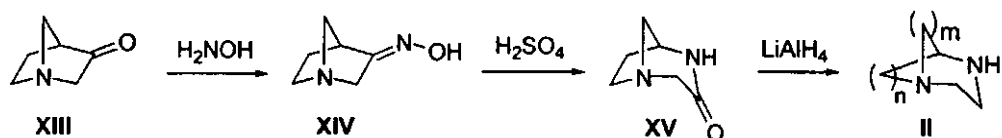
30

40

【0075】

【化 5】

スキームIV



m=1, n=2

Saunders, 外
J. Chem. Soc.,
Chem. Commun.
1988, 1618-9.
の手順により
製造した

10

【0076】

式 I I で $m=1$ として $n=2$ の化合物を製造するための第 3 の方法は、スキーム V に記載されている。スキーム V を参照すると、式 X V I の市販のピペラジン化合物は、T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999 に記載された手順に従ってベンジルアミン化合物 X V I I として保護される。ここで、エタノール中の臭化ベンジルを 60°C で用いた手順が好ましい。式 X V I I の化合物は、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、アラン、又は水素化ジイソブチルアルミニウム（但し、これらに限定されない）、好ましくは水素化リチウムアルミニウム、のような適当な還元剤を用いて、エーテル、THF、1, 2-ジメトキシエタン、ヘキサン又は 1, 4-ジオキサン、好ましくは THF、のような不活性溶媒中で、 0°C から 100°C 、好ましくは 0°C から周囲温度、で還元して式 X V I I I の 2-（ピペラジニル）-エタノール化合物を形成する。式 X V I I I の化合物とアゾジカルボン酸ジエチル又はアゾジカルボン酸ジイソプロピル、好ましくはアゾジカルボン酸ジエチル、及びホスフィン試薬、例えばジシクロヘキシルフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリ-イソプロピルホスフィン、トリ-n-プロピルホスフィン、トリ-イソブチルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-ビフェニル、2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）-ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-（N, N-ジメチルアミノ）ビフェニル、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-（N, N-ジメチルアミノ）ビフェニル又はポリマーに支持されたトリフェニルホスフィン；更に好ましくはトリフェニルホスフィン（但し、これらに限定されない）とを、不活性反応溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、又はジメチルスルホキシド、更に好ましくはテトラヒドロフラン、の中で、 0°C から 100°C 、好ましくは 20°C で反応させると、式 X I X のジアザビシクロ化合物が生成する。この変換の別の方法は、式 X V I I の第一級アルコール官能基を良好な脱離基、例えば Cl、Br、I、トシレート、メシレート（但し、これらに限定されない）、に変換し、次いで熱的条件下で塩基を添加して又は添加せずに所望の二環 X I X に環化する。X I X 中のベンジル保護基を除去して 1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン（式 I I で $m=1$ として $n=2$ の化合物）を得るのは、T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999 に詳述された多様の条件により遂行され、好ましい条件は 50 p s i の H_2 、触媒として炭素上のパラジウム、及び溶媒として EtOH 及び HCl を室温で使用する水素化である。

20

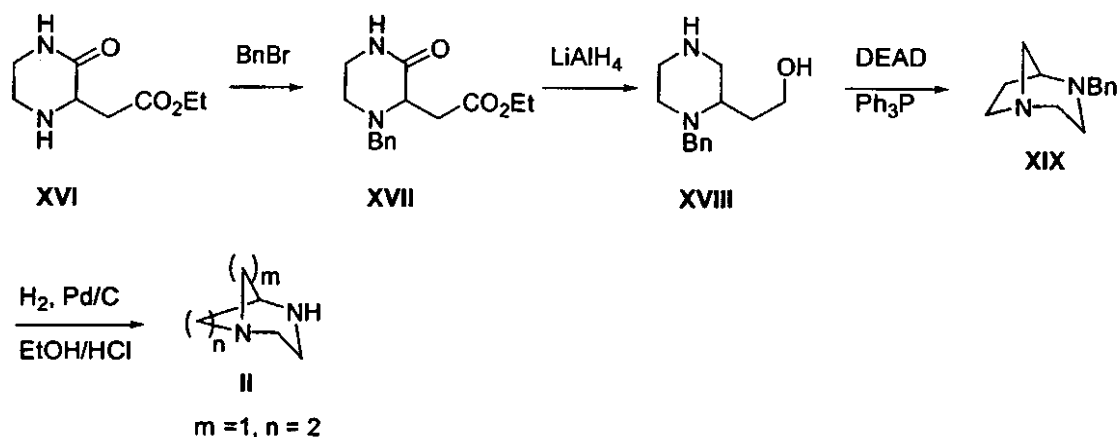
30

40

【0077】

【化 6】

スキーム V



10

【0078】

式 I I で $m=1$ そして $n=3$ の化合物は二つの方法に従って製造される。第 1 の方法は、Rubstov, M. V. 外、Zh. Obshch. Khim. 1964, 61, 9481 に記載された手順に従う。第 2 の方法はスキーム V I に記載された手順に従う。スキーム V I を参照すると、3-(4-ベンジル-ピペラジン-2-イル)-プロピオン酸メチルエステル (X X) は、Van de n Branden, S. 外、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1992, 1035 の手順に従って製造される。式 X X の化合物は、不活性反応溶媒、例えばエーテル、T H F、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ヘキサン、ベンゼン又はトルエン、の中で 0 °C から溶媒の還流温度で水素化リチウムアルミニウム、R E D-A L、又はアランとの反応、好ましくは T H F 中で 0 °C から周囲温度で水素化リチウムアルミニウムとの反応、により還元して式 X X I の化合物を生成した。式 X X I の化合物は、T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999 に記載された手順に従ってトリフルオロアセトアミドとして保護して式 X X I I の化合物を生成した。ここで、無水トリフルオロ酢酸及びピリジンを経過してジクロロメタンと共に 0 °C から周囲温度で使用する手順が好ましい。X X I I 中のベンジル基は T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999 に記載された手順に従って除去する。ここで、50 p s i の水素ガス、触媒として炭素上の 10 % パラジウム、及び溶媒としてエタノール/濃 H C l を使用して周囲温度で行う手順が、式 X X I I I の化合物を生成するのに好ましい。式 X X I I I の化合物をアゾジカルボン酸ジエチル又はアゾジカルボン酸ジイソプロピル、好ましくはアゾジカルボン酸ジエチル、及びホスフィン試薬、例えばジシクロヘキシルフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリ-イソプロピルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン、トリ-イソブチルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-ビフェニル、2-(tert-ブチルホスフィノ)-ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、2-tert-ブチルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル又はポリマーに支持されたトリフェニルホスフィン；更に好ましくはトリフェニルホスフィン（但し、これらに限定されない）で、不活性反応溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、又はジメチルスルホキシド、更に好ましくはテトラヒドロフラン、の中で、0 °C から 100 °C、好ましくは 20 °C で処理すると、式 X X I V のジアザニ環式化合物が生成する。この変換の別の方法は、式 X X I I I の第 1 級アルコール官能基を良好な脱離基、例えば C l、B r、I、トシレート、メシレート（但

20

30

40

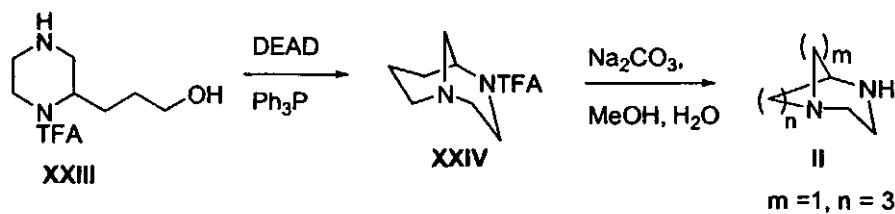
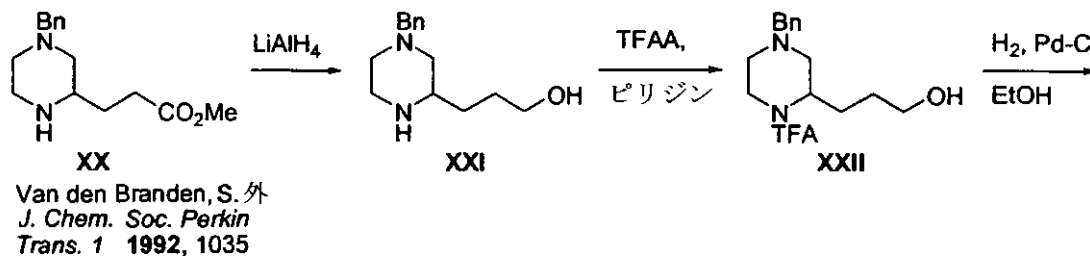
50

し、これらに限定されない)、に変換し、次いで熱的条件下で塩基を添加して又は添加せずに所望の二環XXIVに環化する。XXIV中のトリフルオロアセトアミド基はT. W. Greene及びP. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999に記載の手順に従って除去する。ここで、炭酸ナトリウムをメタノール/水反応溶媒中で60℃で使用する手順が、式IIで $m=1$ そして $n=3$ の化合物を形成するのに好ましい。

【0079】

【化7】

スキームVI



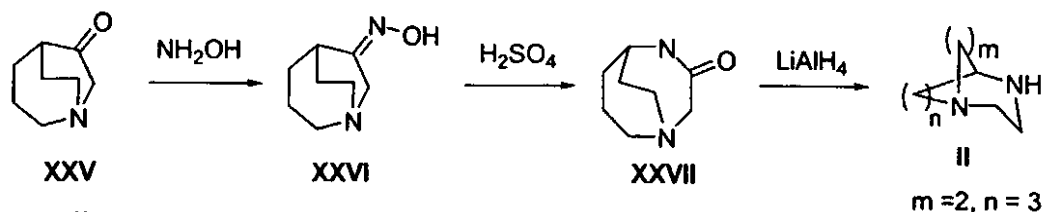
【0080】

式IIで、 $m=2$ そして $n=3$ の化合物は、スキームVIIに要約されている手順に従って製造される。スキームVIIを参照すると、Lowe外, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 1993, 3(5), 921-924の手順により製造された1-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-6-オン(XXV)は、炭酸リチウム若しくはナトリウム若しくはカリウム若しくはセシウム、水酸化リチウム若しくはナトリウム若しくはカリウム、酢酸ナトリウム若しくはカリウム、ナトリウム若しくはカリウムt-ブトキシド(但し、これらに限定されない)、好ましくは炭酸ナトリウム、のような塩基の存在下でヒドロキシルアミンヒドロクロリドで処理することにより、式XXVIのオキシム化合物に変換された。この反応は、メタノール、エタノール、 n -若しくは i -プロパノール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、1,2-ジメトキシエタン、好ましくはメタノール、のような不活性反応溶媒中で0℃から150℃、好ましくは70℃、で実施される。オキシム化合物XXVIは、硫酸、硝酸、塩酸、酢酸、リン酸、ギ酸、又はポリリン酸(但し、これらに限定されない)のような適当な酸で0℃から150℃で処理することによりベックマン転位を経て環拡大する。或いは、オキシムXXVIは三塩化リン又は三臭化リンで、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン又はクロロホルムのような不活性反応溶媒中で処理することができる。好ましくは、オキシムXXVIは濃硫酸に溶解し、そして100℃に加熱して式XXVIIのラクタム化合物を形成した。ラクタムXXVIIは、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、アラン、又は水素化ジイソブチルアルミニウム(但し、これらに限定されない)、好ましくは水素化リチウムアルミニウム、のような適当な還元剤を用いて、エーテル、THF、1,2-ジメトキシエタン、又は1,4-ジオキサン、好ましくはTHF、のような不活性溶媒中で、0℃から150℃、好ましくは50℃で還元して、式IIで $m=2$ そして $n=3$ の化合物を形成する。

【0081】

【化 8】

スキームVII



Lowe外 *Bioorg.*
 & *Med. Chem. Lett.*
 1993, 3(5), 921-924.
 の手順により製造した

10

【0082】

式 I I で、 $m=3$ として $n=3$ の化合物は、スキーム V I I I に要約されている手順に従って製造される。5-オキソアゾカン-1-カルボン酸メチルエステル (X X V I I I) は Miyano 外、*Heterocycles* 1986, 24(8), 2121-2125 の手順により製造され、そして炭酸リチウム若しくはナトリウム若しくはカリウム若しくはセシウム、水酸化リチウム若しくはナトリウム若しくはカリウム、ナトリウム若しくはカリウムメトキシド、ナトリウム若しくはカリウムエトキシド、酢酸ナトリウム若しくはカリウム、ナトリウム若しくはカリウム *t*-ブトキシド (但し、これらに限定されない)、好ましくはカリウム *t*-ブトキシド、のような塩基の存在下で不活性反応溶媒、例えばエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、及び 1, 4-ジオキサン (但し、これらに限定されない)、更に好ましくは 1, 2-ジメトキシエタン、の中で周囲温度から溶媒の還流温度、好ましくは 60 °C、で トシルメチルイソシアニド (t o s m i c) と反応させて、式 X X I X の化合物を生成した。式 X X I X の化合物は水性酸、例えば硫酸、硝酸、塩酸、酢酸、リン酸、又はギ酸 (但し、これらに限定されない)、更に好ましくは塩酸、と共に還流し、次ぎにメタノール又はエタノール、好ましくは気体状 H C l で飽和したメタノール、と共に還流して、式 X X X の化合物を生成した。得られた式 X X X のアミン化合物をブromo酢酸メチル及び塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、及び 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン (但し、これらに限定されない) ; 更に好ましくはトリエチルアミン、と共に不活性反応溶媒、例えばジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 4-ジオキサン、トルエン又はテトラヒドロフラン、更に好ましくはジクロロメタン、の中で周囲温度から溶媒の還流温度、更に好ましくは周囲温度、で還流して、式 X X X I の化合物を得た。式 X X X I のジエステル化合物を強塩基、例えばナトリウム若しくはカリウムメトキシド、ナトリウム若しくはカリウムエトキシド、又はナトリウム若しくはカリウム *t*-ブトキシド、更に好ましくはカリウムエトキシドと、アルコールと炭化水素溶媒との混合物 ; 更に好ましくはエタノール / トルエンの中で、周囲温度から溶媒の還流温度まで ; 更に好ましくは還流温度で反応させ、次いで還流している水性塩酸又は硫酸で処理して、式 X X X I I の化合物を得た。式 X X X I I の化合物は、炭酸リチウム若しくはナトリウム若しくはカリウム若しくはセシウム、水酸化リチウム若しくはナトリウム若しくはカリウム、酢酸ナトリウム若しくはカリウム、ナトリウム若しくはカリウム *t*-ブトキシド (但し、これらに限定されない)、好ましくは炭酸ナトリウム、のような塩基の存在下でヒドロキシルアミンヒドロクロリドで処理することにより、式 X X X I I I のオキシム化合物に変換した。この反応は、メタノール、エタノール、*n*-若しくは *i*-プロパノール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、好ましくはメタノール、のような不活性反応溶媒中で 0 °C から 150 °C、好ましくは 70 °C、で実施される。オキシム化合物 X X X I I I は、硫酸、硝酸、塩酸、酢酸、リン酸、ギ酸、又はポリリン酸 (但し、これらに限定されない) のような適当な酸で 0 °C から 150 °C で処理することによりベックマ

50

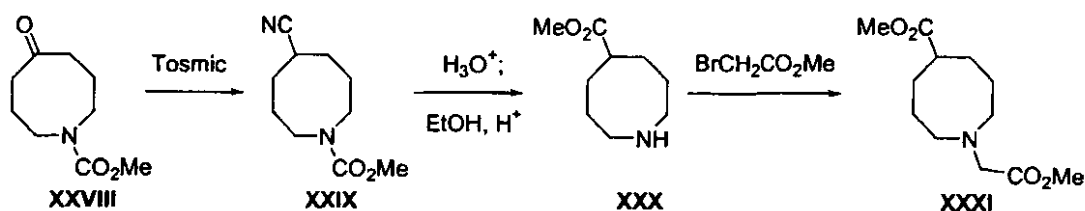
ン転位を経て環拡大する。或いは、オキシムXXXIIIは三塩化リン又は三臭化リンで、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン又はクロロホルムのような不活性反応溶媒中で処理することができる。好ましくは、オキシムXXXIIIは濃硫酸に溶解し、そして100℃に加熱して式XXXIVのラクタム化合物を形成した。ラクタムXXXIVは、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、アラン、又は水素化ジイソブチルアルミニウム（但し、これらに限定されない）、好ましくは水素化リチウムアルミニウム、のような適当な還元剤を用いて、エーテル、THF、1, 2-ジメトキシエタン、又は1, 4-ジオキサン、好ましくはTHF、のような不活性溶媒中で、0℃から150℃、好ましくは50℃で還元して、式IIでm=3そしてn=3の化合物を形成する。

【0083】

10

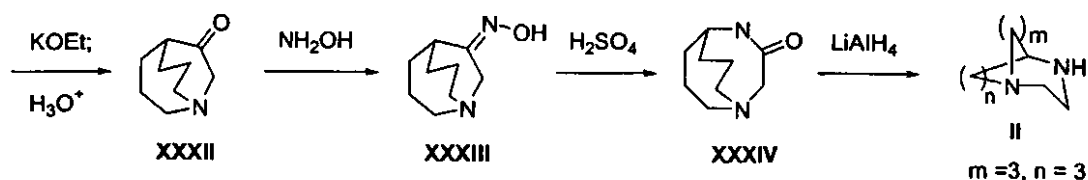
【化9】

スキームVIII



Miyano 外 *Heterocycles*
1986, 24(8), 2121-2125
の順序により製造した

20



【0084】

式IIIの化合物、即ち置換されたフェニル、ピリジン、ピラジン、ピリミジン及びピリダジン化合物は、購入するか又は当業者によく知られた方法で製造することができる。

30

【0085】

式IIIA中、A、B、D、E又はFで定義される基の1つは(C₆-C₁₁)アリール又は5-12員ヘテロアリール基で置換され、R⁶は前に定義した通りである化合物は、スキームIXに詳述された方法に従って製造される。スキームIXを参照すると、合成は式III中、上記のA、B、D、E又はFで定義される基の1つがC-Z基を含む式IIの化合物から開始される。官能基Zは有機金属試薬により酸化性付加を受ける能力を有する基、例えばCl、Br、I、OTf（但し、これらに限定されない）、と定義される。式IIIのこれらの化合物は市販されているか、又は文献に記載の順序に従って製造され、有機合成の分野の当業者により容易に製造されることができる。好ましい有機金属試薬は金属、例えばパラジウム、ニッケル又は銅、最も好ましくはパラジウム、を含む。スキームIXを参照すると、式III中、Zがクロロ、ブromo、ヨード又はトリフレート(OTf)である化合物をビス(ピナコラート)ジボロン及びパラジウム触媒、例えばパラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン)、酢酸パラジウム(II)、アリル塩化パラジウム二量体、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物、塩化パラジウム(II)又はジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物、好ましくはジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物、で、ホスフィン配位子、例えば1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、1, 2-ビス(ジ

40

50

フェニルホスフィノ) エタン、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、BINAP、2-ビフェニルジシクロヘキシルホスフィン、2-ビフェニルジ-tert-ブチルホスフィン、2-(N, N-ジメチルアミノ)-2'-ジ-tert-ブチルホスフィノビフェニル又は2-(N, N-ジメチルアミノ)-2'-ジシクロヘキシルホスフィノビフェニル、好ましくは1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン、の存在下又は不存在下で、そして塩基、例えば酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム又はフッ化セシウム、好ましくは酢酸カリウム、の存在下又は不存在下で処理すると、式XXXVでZ基がM (M = ボランピナコールエステル) で置き換えられた化合物が生成する。一般に、この反応は反応不活性溶媒、例えば1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、メチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノール、2-プロパノール、トルエン、好ましくはメチルスルホキシド、の中で、約0℃から約200℃、好ましくは約80℃から約120℃、の温度で実施される。

10

20

30

40

50

【0086】

上記のZ基を有する式IIIの化合物を、Z基がM (ここでMはボロン酸、ボロン酸エステル又はトリアルキルスタナンである) で置換された式XXXVの化合物に変換する他の方法は当業界で知られている。例えば、ZがBr又はIである式IIIの化合物をn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム又はtert-ブチルリチウム (但し、これらに限定されない) のようなアルキルリチウム試薬でジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ヘキサン、トルエン、ジオキサン又は類似の反応不活性溶媒のような溶媒中で、約-100℃から約25℃の温度で処理すると、ZがLiである式XXXVの対応する化合物が生成する。この物質の溶液をトリメトキシボラン、トリエトキシボラン又はトリイソプロピルボランのような適当なボロン酸エステルで処理し、次いで酸を用いた標準的な水性処理をすると、Mがボロン酸である式XXXVの対応する化合物が生成するであろう。

【0087】

或いは、ZがBr又はIである式IIIの化合物とボロン酸エステルとの混合物を上記のアルキルリチウム試薬で処理し、次いで酸を用いた標準的な水性処理をすると、Mがボロン酸である式XXXVの対応する化合物が生成するであろう。或いは、ZがBr又はIである式IIIの化合物をn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム又はtert-ブチルリチウム (但し、これらに限定されない) のようなアルキルリチウム試薬で、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ヘキサン、トルエン、ジオキサン又は類似の反応不活性溶媒のような溶媒中で、約-100℃から約25℃の温度で処理すると、MがLiである式XXXVの対応する化合物が生成するであろう。この物質の溶液を、塩化若しくは臭化トリメチルスタニル、又は塩化若しくは臭化トリブチルスタニル (但し、これらに限定されない) のような適当なトリアルキルスタニルハライドで処理し、次いで標準的な水性処理をすると、Mがトリメチル若しくはトリブチルスタナンである式XXXVの対応する化合物が生成するであろう。

【0088】

Mがボロン酸、ボロン酸エステル、又はトリアルキルスタナン基である式XXXVの化合物を、式XXXVIのアリール若しくはヘテロアリールクロリド、アリール若しくはヘテロアリールブロミド、アリール若しくはヘテロアリールヨウダイド、又はアリール若しくはヘテロアリールトリフレート、好ましくはアリール若しくはヘテロアリールブロミド、でパラジウム触媒、例えばパラジウム(0) テトラキス (トリフェニルホスフィン)、酢酸パラジウム(II)、アリル塩化パラジウム二量体、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0) クロロホルム付加物、塩化パラジウム(II)、又はジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム(II) ジクロロメタン付加物、好ましくはパラジウム(0) テトラキス (トリフェニルホスフィン)、と共に、ホスフィン配位子、例えば1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリ-

o-トリルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、BINAP、2-ビフェニルジシクロヘキシルホスフィン、2-ビフェニル-tert-ブチルホスフィン、2-(N,N-ジメチルアミノ)-2'-tert-ブチルホスフィノービフェニル又は2-(N,N-ジメチルアミノ)-2'-ジシクロヘキシルホスフィノービフェニル、好ましくはトリフェニルホスフィン、の存在下又は不存在下で、且つ塩基、例えばリン酸カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム又は炭酸セシウム、好ましくはリン酸カリウム、の存在下又は不存在下で処理すると、式IIIAの化合物が生成する。この反応は典型的には反応不活性溶媒、例えば1,4-ジオキサン、アセトニトリル、メチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノール、2-プロパノール、又はトルエン、好ましくは1,4-ジオキサン、の中で、約1%~約10%の水、好ましくは約5%の水、の存在下又は不存在下で約0℃から約200℃、好ましくは約60℃から約100℃、の温度で実施される。

10

20

30

【0089】

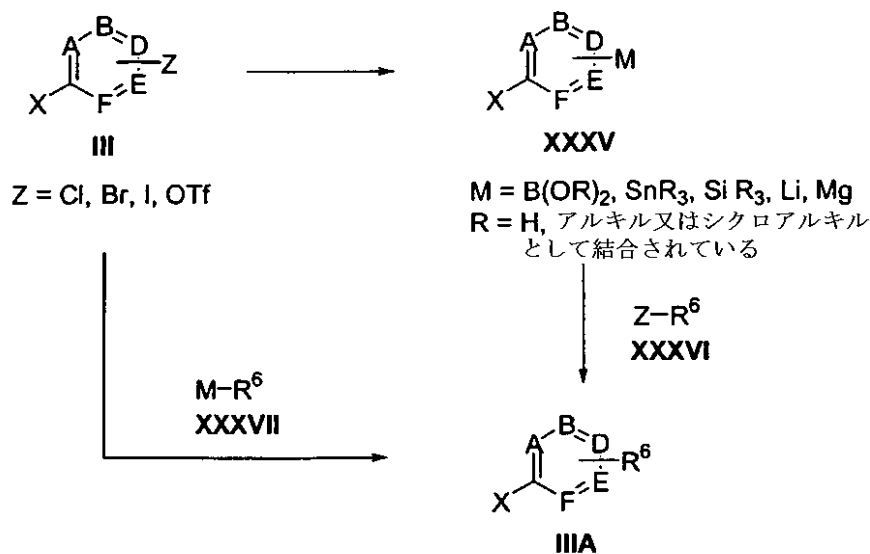
或いは、スキームIXを参照すると、式IIIの化合物は、式XXXVIIでMがボロン酸、ボロン酸エステル、ボランピナコールエステル又はトリアルキルスタンナン基、好ましくはアリール若しくはヘテロアリールボロン酸若しくはボロン酸エステル、である化合物と、パラジウム触媒、例えばパラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン)、酢酸パラジウム(II)、アリル塩化パラジウム二量体、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物、塩化パラジウム(II)又はジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物、好ましくはパラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン)、と共に、ホスフィン配位子、例えば1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリ-o-トリルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、BINAP、2-ビフェニルジシクロヘキシルホスフィン、2-ビフェニル-tert-ブチルホスフィン、2-(N,N-ジメチルアミノ)-2'-tert-ブチルホスフィノービフェニル又は2-(N,N-ジメチルアミノ)-2'-ジシクロヘキシルホスフィノービフェニル、好ましくはトリフェニルホスフィン、の存在下又は不存在下で、且つ塩基、例えばリン酸カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム又は炭酸セシウム、好ましくは炭酸ナトリウム、の存在下又は不存在下で反応させて、式IIIAの化合物を生成することができる。この反応は典型的には反応不活性溶媒、例えば1,4-ジオキサン、アセトニトリル、メチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノール、2-プロパノール、又はトルエン、好ましくはエタノール、の中で、0%~10%の水、好ましくは約0%の水、の存在下又は不存在下で約0℃から約200℃、好ましくは約60℃から約100℃、の温度で実施される。

40

【0090】

【化 1 0】

スキームIX



10

【0091】

20

式A中、A、B、D、E又はFにより定義される基の一つが(C₆—C₁₁)アリール基又は5—12員ヘテロアリール基で置換されており、R⁶は上記の通りである式IAの化合物は、スキームIに詳述した方法に従って、上記の式IIIAの化合物を使用して製造される。或いは、式IAの化合物は、スキームXに詳述した方法に従って製造することができる。スキームXを参照すると、合成は式I中、上記のA、B、D、E又はFで定義される基の1つがC—Z基を含む式Iの化合物から開始される。官能基Zは有機金属試薬により酸化性付加を受ける能力を有する基、例えばCl、Br、I、OTf（但し、これらに限定されない）、と定義される。式Iのこれらの化合物はスキームIに従って製造される。好ましい有機金属試薬は金属、例えばパラジウム、ニッケル又は銅、最も好ましくはパラジウム、を含む。スキームXを参照すると、式I中、Zがクロロ、ブromo、ヨード又はトリフレート（OTf）である式Iの化合物をビス（ピナコラート）ジボロン及びパラジウム触媒、例えばパラジウム（0）テトラキス（トリフェニルホスフィン）、酢酸パラジウム（II）、アリル塩化パラジウム二量体、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）クロロホルム付加物、塩化パラジウム（II）又はジクロロ[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加物、好ましくはジクロロ[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加物、と、ホスフィン配位子、例えば1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、1, 2-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン、1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）-*n*-プロパン、BINAP、2-ビフェニルジシクロヘキシルホスフィン、2-ビフェニル-*tert*-ブチルホスフィン、2-（N, N-ジメチルアミノ）-2'-*tert*-ブチルホスフィノ-*o*-ビフェニル又は2-（N, N-ジメチルアミノ）-2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-*o*-ビフェニル、好ましくは1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、の存在下又は不存在下で、そして塩基、例えば酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム又はフッ化セシウム、好ましくは酢酸カリウム、の存在下又は不存在下で処理すると、式XXXXVIIでZ基がM（M=ボランピナコールエステル）で置き換えられた式XXXXVIIの化合物が生成する。一般に、この反応は反応不活性溶媒、例えば1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、メチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、エタノール、メ

30

40

50

タノール、2-プロパノール、トルエン、好ましくはメチルスルホキシド、の中で、約0℃から約200℃、好ましくは約80℃から約120℃、の温度で実施される。

【0092】

上記のZ基を有する式Iの化合物を、Z基がM（ここでMはボロン酸、ボロン酸エステル又はトリアルキルスタナンである）で置換された式XXXVIIの化合物に変換する他の方法は当業界で知られている。例えば、ZがBr又はIである式Iの化合物をn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム又はtert-ブチルリチウム（但し、これらに限定されない）のようなアルキルリチウム試薬でジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ヘキサン、トルエン、ジオキサン又は類似の反応不活性溶媒のような溶媒中で、約-100℃から約25℃の温度で処理すると、ZがLiである式XXXVIIの対応する化合物が生成する。この物質の溶液をトリメトキシボラン、トリエトキシボラン又はトリイソプロピルボランのような適当なボロン酸エステルで処理し、次いで酸を用いた標準的な水性処理をすると、Mがボロン酸である式XXXVIIの対応する化合物が生成するであろう。

10

【0093】

或いは、ZがBr又はIである式Iの化合物とボロン酸エステルとの混合物を上記のアルキルリチウム試薬で処理し、次いで酸を用いた標準的な水性処理をすると、Mがボロン酸である式XXXVIIの対応する化合物が生成するであろう。或いは、ZがBr又はIである式Iの化合物をn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム又はtert-ブチルリチウム（但し、これらに限定されない）のようなアルキルリチウム試薬で、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ヘキサン、トルエン、ジオキサン又は類似の反応不活性溶媒のような溶媒中で、約-100℃から約25℃の温度で処理すると、MがLiである式XXXVIIの対応する化合物が生成するであろう。この物質の溶液を、塩化若しくは臭化トリメチルスタニル、又は塩化若しくは臭化トリブチルスタニル（但し、これらに限定されない）のような適当なトリアルキルスタニルハライドで処理し、次いで標準的な水性処理をすると、Mがトリメチル若しくはトリブチルスタナンである式XXXVIIの対応する化合物が生成するであろう。

20

【0094】

Mがボロン酸、ボロン酸エステル、又はトリアルキルスタナン基である式XXXVIIの化合物を、式XXXIXのアリール若しくはヘテロアリールクロリド、アリール若しくはヘテロアリールブロミド、アリール若しくはヘテロアリールヨウジド、又はアリール若しくはヘテロアリールトリフレート、好ましくはアリール若しくはヘテロアリールブロミド、でパラジウム触媒、例えばパラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン)、酢酸パラジウム(II)、アリル塩化パラジウム二量体、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物、塩化パラジウム(II)又はジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物、好ましくはパラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン)、と共に、ホスフィン配位子、例えば1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリ-ortho-トリルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、BINAP、2-ビフェニルジシクロヘキシルホスフィン、2-ビフェニル-tert-ブチルホスフィン、2-(N,N-ジメチルアミノ)-2'-tert-ブチルホスフィノ-ビフェニル又は2-(N,N-ジメチルアミノ)-2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-ビフェニル、好ましくはトリフェニルホスフィン、の存在下又は不存在下で、且つ塩基、例えばリン酸カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム又は炭酸セシウム、好ましくは炭酸ナトリウム、の存在下又は不存在下で処理すると、式IAの化合物が生成する。この反応は典型的には反応不活性溶媒、例えば1,4-ジオキサン、アセトニトリル、メチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノール、又はトルエン

30

40

50

、好ましくはエタノール、の中で、約 0 % ~ 約 1 0 % の水、好ましくは約 0 % の水、の存在下又は不存在下で約 0 °C から約 2 0 0 °C、好ましくは約 6 0 °C から約 1 0 0 °C、の温度で実施される。

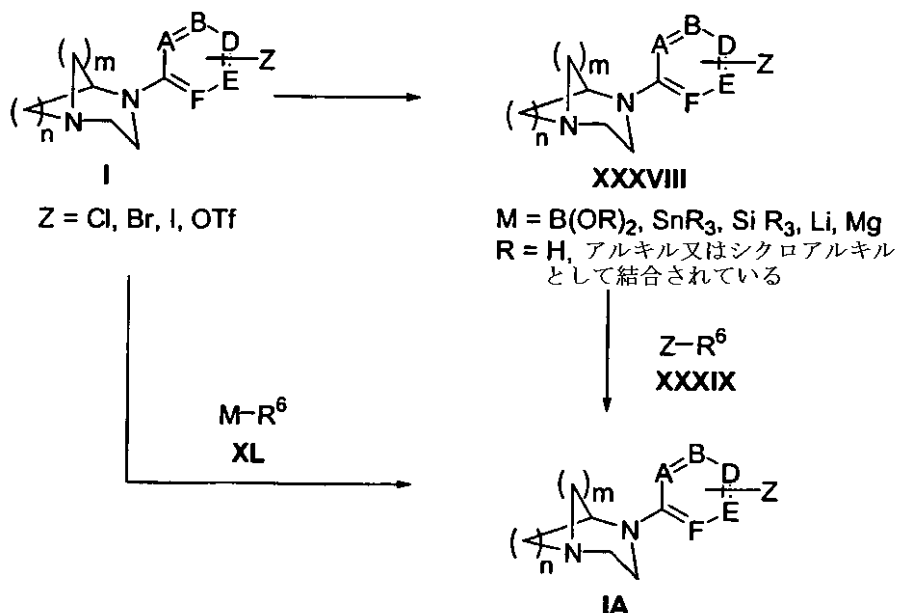
【 0 0 9 5 】

或いは、スキーム X を参照すると、式 I の化合物は、式 X L で M がボロン酸、ボロン酸エステル、ボランピナコールエステル又はトリアルキルスタンナン基、好ましくはアリール若しくはヘテロアリールボロン酸若しくはボロン酸エステル、である式 X L の化合物と、パラジウム触媒、例えばパラジウム (0) テトラキス (トリフェニルホスフィン) 、酢酸パラジウム (I I) 、アリル塩化パラジウム二量体、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加物、塩化パラジウム (I I) 又はジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン付加物、好ましくはパラジウム (0) テトラキス (トリフェニルホスフィン) 、と共に、ホスフィン配位子、例えば 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、1 , 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン、1 , 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、B I N A P、2 - ビフェニル ジシクロヘキシルホスフィン、2 - ビフェニル-*tert*-ブチルホスフィン、2 - (N , N - ジメチルアミノ) - 2 ' - *tert*-ブチルホスフィノ-*tert*-ブチルホスフィン又は 2 - (N , N - ジメチルアミノ) - 2 ' - ジシクロヘキシルホスフィノ-*tert*-ブチルホスフィン、好ましくはトリフェニルホスフィン、の存在下又は不存在下で、且つ塩基、例えばリン酸カリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム又は炭酸セシウム、好ましくは炭酸ナトリウム、の存在下又は不存在下で反応させて、式 I A の化合物を生成することができる。この反応は典型的には反応不活性溶媒、例えば 1 , 4 - ジオキサン、アセトニトリル、メチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノール、2 - プロパノール、又はトルエン、好ましくはエタノール、の中で、0 % ~ 1 0 % の水、好ましくは約 0 % の水、の存在下又は不存在下で約 0 °C から約 2 0 0 °C、好ましくは約 6 0 °C から約 1 0 0 °C、の温度で実施される。

【 0 0 9 6 】

【 化 1 1 】

スキーム X



【 0 0 9 7 】

生成物の単離及び精製は通常の熟練を有する化学者に知られた標準的手順により成し遂げることができる。前に論じた又は上記のスキームに例示した各反応において、圧力は特に指示がない限り厳密ではない。約 0.5 気圧から約 5 気圧の圧力が一般に許容されるが、周囲圧力、即ち約 1 気圧が便利さから好ましい。

【0098】

式 I の化合物及びそれらの薬学的許容塩（以後、“活性化合物”）は経口、経皮（例えばパッチの使用により）、鼻腔内、舌下、直腸、非経口又は局部の経路により投与することができる。経皮及び経口投与が好ましい。これらの化合物は、最も望ましくは、1 日当たり約 0.25 mg から約 1500 mg までの範囲の用量、好ましくは 1 日当たり約 0.25 mg から約 300 mg を 1 回又は分割した用量で投与するが、治療される対象の体重及び状態、並びに選んだ特定の投与経路に依存して、変更が必然的に生じるであろう。しかしながら、約 0.01～約 10 mg/kg（体重）/日の範囲の投与量レベルが最も望ましく使用される。それでも治療される人の体重及び状態、該医薬に対する各個人の反応、並びに選んだ医薬組成物の種類及び投与が実施された期間と間隔に依存して、変更が生じ得る。幾つかの例では、前述の範囲の下限よりも低い用量レベルが適当であり、一方他の事例では更に多い用量が有害な副作用を起こすことなく使用し得る。但し、かかる多い用量はまずいくつかの少ない用量に分割されて 1 日にわたって投与される。

10

【0099】

活性化合物は単独で又は薬学的に許容される担体又は希釈剤と組み合わせて、前に示したいくつかの経路のいずれかにより投与することができる。更に詳しくは、活性化合物は多様のいろいろな投与形態で投与することができる。例えば、それらは種々の薬学的に許容される不活性担体と組み合わせて、錠剤、カプセル、経皮パッチ、ロゼンジ、トローチ、硬質キャンデー、粉末、スプレー、クリーム、ろう膏、坐薬、ゼリー、ゲル、ペースト、ローション、軟膏、水性懸濁液、注入可能な溶液、エリキシル、シロップ等の形態で投与することができる。かかる担体には固体希釈剤若しくは充填剤、滅菌水性媒体及びいろいろな非毒性有機溶媒が含まれる。更に、経口医薬組成物は適当に甘くしそして／又は風味を付けることができる。一般に、活性化合物は約 5.0 から約 70 重量%の範囲の濃度レベルでかかる投与形態に存在する。

20

【0100】

経口投与のためには、微結晶性セルロース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム及びグリセリンのような種々の賦形剤を含む錠剤が澱粉（好ましくはトウモロコシ、バレイショ若しくはタピオカ澱粉）、アルギン酸及びある種の複合珪酸塩のような種々の崩壊剤、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチン及びアカシアのような造粒結合剤と共に使用し得る。更に、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクのような滑沢剤が錠剤化のために使用できる。類似のタイプの固体組成物もゼラチンカプセル中の充填剤として使用し得る。これに関連した好ましい材料にはラクトース又は乳糖、並びに高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性懸濁液及び／又はエリキシルが経口投与に望ましい場合は、活性成分を種々の甘味剤若しくは風味剤、着色物質及び所望の場合は乳濁剤及び／又は懸濁剤と、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン及びそれらの種々の組み合わせと共に組み合わせてもよい。

30

40

【0101】

非経口投与のためには、活性化合物のごま油若しくは落花生油溶液、又は水性プロピレングリコール溶液が使用できる。水性溶液は必要な場合は適当に緩衝させ（好ましくは 8 よりも大きい pH）、そして液体希釈剤をまず等張性にする。これらの水性溶液は静脈内注入用に適する。油性溶液は関節内、筋肉内及び皮下注入用に適する。これらの全ての溶液の滅菌条件下での調製は、当業者によく知られた標準的薬学的技法により容易に遂行される。

【0102】

活性化合物を局部的に投与することも可能であり、これは標準的な製剤常法に従ってクリーム、パッチ、ゼリー、ゲル、ペースト、軟膏等により行うことができる。

50

【0103】

ニコチンの特定受容体部位への結合の抑制における活性化化合物の有効性は、Lippiello, P. M. 及びFernandes, K. G. (“The Binding of L-[3H] Nicotine To A Single Class of High-Affinity Sites in Rat Brain Membranes”, *Molecular Pharm.*, 29, 448-54, (1986))、及びAnderson, D. J. 及びArneric, S. P. (in “Nicotinic Receptor Binding of 3H-Cytisine, 3H-Nicotine and 3H-Methylcarbamylcholine In Rat Brain”, *European J. Pharm.*, 253, 261-67 (1994))の方法の修正である下記の手順により決定することができる。Charles Riverからの雄のSprague-Dawleyラット(200~300g)をグループに分けて吊るしたステンレススチールワイヤー製のかごに収容し、そして12時間の明/暗サイクル(明期間午前7時から午後7時)に維持した。それらは好きなだけ標準プリナラット チョー(Purina Rat Chow)と水をとった。該ラットを断頭により殺した。10
脳を断頭直後に取り出した。膜を脳組織から、いくらか修正したLippiello及びFemandezの方法(*Molec. Pharmacol.*, 29, 448-454, (1986))に従って調製した。全脳を取り出し、氷冷緩衝剤ですすぎ、そして0℃で10容量の緩衝剤(w/v)中でBrinkmann Polytron(商標)(ブリンクマン インストルメンツ(Brinkmann Instruments)社、ニューヨーク、ウエストバリー)を使用して、6に設定して30秒間均質化した。該緩衝剤は室温でpH 7.5の50mM Tris HClから成った。均質化物を遠心分離(10分; 50,000×g; 0~4℃)により沈殿させた。上澄み液を注ぎだしそして膜をPolytronを用いて静かに再懸濁させ、そして再度遠心分離(10分; 50,000×g; 0~4℃)した。2回目の遠心分離の後、該膜を1.0g/100mLの濃度の検定緩衝剤に再懸濁させた。標準検定緩衝剤の組成は50mM Tris HCl、120mM NaCl、20
5mM KCl、2mM MgCl₂、2mM CaCl₂であり、室温で7.4のpHを有した。

【0104】

規定通りの検定をホウ珪酸塩ガラス試験管内で行った。検定混合物は典型的には最終インキュベーション容量1.0mL中の膜タンパク質0.9mgから成った。3組の管を調製し、各組の管はそれぞれベヒクル50μL、ブランク、又は試験化合物溶液を含んでいた。各管に検定緩衝剤中の[³H]-ニコチン200μLを添加し、次いで膜懸濁液750μLを添加した。各管中のニコチンの最終濃度は0.9nMであった。ブランク中のシチシンの最終濃度は1μMであった。ベヒクルは、水50mL当たり1N酢酸30μLを含む脱イオン水から成った。試験化合物及びシチシンをベヒクル中に溶解した。検定は、膜懸濁液を管に添加した後、渦巻攪拌することにより開始した。サンプルを0から4℃で氷冷した振とう水浴中でインキュベートした。インキュベーションを、減圧下、ワットマンGF/B(商標)ガラス繊維フィルター(ブランデル バイオメディカル リサーチ アンド デベロップ ラボラトリー社、メリーランド、ガイザースブルグ)を通して、Brandel(商標)多種マニフォールド組織採取機(ブランデル バイオメディカル リサーチ アンド デベロップ ラボラトリー社、メリーランド、ガイザースブルグ)を用いて迅速濾過により停止した。検定混合物の初期濾過の後、フィルターを氷冷検定緩衝剤(各々5mL)を用いて2回洗った。次ぎにフィルターを計数小瓶に入れ、放射活性を定量する前に、20mLのReady Safe(商標)(ベックマン、カルフォルニア、フラートン)と激しく混合した。サンプルをLKB Wallac Rackbeta(商標)液体シンチレーション計数器(ワック社、メリーランド、ガイザースブルグ)中で40~50%の効率で計数した。全ての定量は3回行った。40

【0105】

計算：膜への特異性結合(C)は、ベヒクルのみと膜とを含むサンプルにおける全結合(A)と、該膜とシチシンとを含むサンプルにおける非特異性結合(B)との差、即ち、
特異性結合 = (C) = (A) - (B)
である。

試験化合物の存在下における特異性結合(E)は、試験化合物の存在下における全結合(D)と、非特異性結合(B)との差、即ち

$$(E) = (D) - (B)$$

である。

$$\% \text{阻害} = (1 - (E) / (C)) \times 100$$

上記の検定で試験された本発明の化合物は $100 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値を示した。

【0106】

GH₄Cl細胞におけるニコチン受容体への [¹²⁵I]ーブンガロトキシシン結合：膜調製物を、GH₄Cl細胞系に発現されるニコチン受容体用に調製した。要約すると、湿潤重量1gの細胞を、20mMのHepes、118mMのNaCl、4.5mMのKCl、2.5mMのCaCl₂、1.2mMのMgSO₄、pH7.5を含む緩衝剤25ml中で、ポリトロン（polytron）で均質化した。均質化物を40,000×gで10分間4℃で遠心分離し、得られたペレットを均質化しそして再度上記のように遠心分離した。最終ペレットを同じ緩衝剤20ml中に再懸濁した。放射性配位子結合を、ニューイングランドニュークレアーからの比活性約16uCi/u gの[¹²⁵I]アルファーブンガロトキシシンを96穴マイクロタイタープレート中0.4nMの最終濃度で使用して実施した。該プレートを、全結合用に25μlの薬物又はベヒクル、100μlの[¹²⁵I]ブンガロトキシシン及び125μlの組織調製物と共に37℃で2時間インキュベートした。非特異性結合はメチルリカコニチンの存在下、1μMの最終濃度で定量した。反応を、スカトロ

ン細胞採取機（モレキュラー デバイス社、カルフォルニア、サニーバル）上の0.5%ポリエチレンイミン処理ワットマンGF/B（商標）ガラス繊維フィルター（ブランデル バイオメディカル リサーチ アンド デベロップ ラボラトリー社、メリーランド、ガイザースブルグ）を氷冷緩衝剤と共に用いて濾過により停止し、フィルターを一晩乾燥し、ベータプレートシンチレーション（ワック社、メリーランド、ガイザースブルグ）を用いてベータプレートカウンター上で計数した。データを IC_{50} （特異性結合の50%を阻害する濃度）として又は見かけ K_i 、 $IC_{50} / 1 + [L] / KD$ として表す。[L] = 配位子濃度、KD = 別の実験で決定した [¹²⁵I] 配位子の親和力定数。

【0107】

上記の検定で試験された本発明の化合物は $10 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値を示した。

【0108】

トルペド（Torpedo）電気膜中のアルファ1ニコチン受容体への [¹²⁵I]ーブンガロトキシシン結合：冷凍したトルペド電気板膜（100μl）を20mMのHepes、118mMのNaCl、4.5mMのKCl、2.5mMのCaCl₂、1.2mMのMgSO₄、pH7.5、を2mg/mlのBSAと共に含む緩衝剤213mlに再懸濁した。放射性配位子結合を、ニューイングランドニュークレアーからの比活性約16uCi/u gの[¹²⁵I]アルファーブンガロトキシシンを96穴マイクロタイタープレート中0.4nMの最終濃度で使用して実施した。該プレートを、全結合用に25μlの薬物又はベヒクル、100μlの[¹²⁵I]ブンガロトキシシン及び125μlの組織調製物と共に37℃で3時間インキュベートした。非特異性結合は最終濃度1μMのアルファーブンガロトキシシンの存在下で定量した。反応を、ブランデル細胞採取機上の0.5%ポリエチレンイミン処理GF/Bフィルターを氷冷緩衝剤と共に用いて濾過により停止し、フィルターを一晩乾燥し、ベータプレートシンチレーションを用いてベータプレートカウンター上で計数した。データを IC_{50} （特異性結合の50%を阻害する濃度）として又は見かけ K_i 、 $IC_{50} / 1 + [L] / KD$ として表す。[L] = 配位子濃度、KD = 別の実験で決定した [¹²⁵I] 配位子の親和力定数。

【0109】

上記の検定で試験された本発明の化合物は $100 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値を示した。

【実施例】

【0110】

下記の実施例は本発明の方法及び化合物を例示する。しかしながら、本発明は特定の実施例に限定されないことを理解されたい。実施例中、市販試薬は更に精製することなく使用した。クロマトグラフィーによる精製を、バイオテージ（ダイナックス社、バイオテ

ジ部門、バージニア、シャルロッテスヴィル)からの前以て詰めたシリカカラム上で行った。融点 (mp) はメトラートレド FP 62 融点装置 (メトラートレド社、オハイオ、ワーリントン) を用いて温度ランプ速度 10 °C / 分で得、校正しなかった。プロトン核磁気共鳴 (¹H NMR) スペクトルを Varian INOVA 400 (400 MHz) 分光計 (バリアン NMR システム、カルフォルニア、パロアルト) 上に重水素化溶媒中で記録した。化学シフトを Me₄Si (δ 0.00) に対する 100 万当たりの部 (ppm, δ) で報告する。プロトン NMR 分裂パターンを 1 重項 (s)、2 重項 (d)、3 重項 (t)、4 重項 (q)、5 重項 (quin)、6 重項 (sex)、7 重項 (sep)、多重項 (m)、見掛け (ap)、及びブロード (br) として示す。カップリング定数を ヘルツ (Hz) で報告する。炭素-13 核磁気共鳴 (¹³C NMR) スペクトルを Varian INOVA 400 (100 MHz) 上に記録した。化学シフトを、重水素クロロホルム (δ 77.00) の 1:1:1 3 重項のセンターライン、重水素メタノール (δ 49.0) 又は重水素メチルスルホキシド (δ 39.7) のセンターラインに対する ppm (δ) で報告する。報告した炭素共鳴の数は、磁氣的及び化学的に同等の炭素のために、いくつかの分子では実際の炭素の数と一致しないかもしれず、そして配座異性体のために実際の炭素の数を越えるかもしれない。質量スペクトル (MS) は、流動注入大気圧化学イオン化 (APCI) を用いた Waters ZMD 質量分光計 (ウォーター社、マサチューセッツ、ミルフォード) を使用して得た。質量検出を伴うガスクロマトグラフィー (GCMS) を、HP 5973 質量選択的検出器及び HP-1 (架橋結合メチルシロキサン) カラムを有する Hewlett Packard HP 6890 シリーズ GC システム (アジレント テクノロジーズ、デラウェア、ウィルミントン) を使用して得た。HPLC スペクトルを、Zorbax SB-C8, 5 µm, 4.6 × 150 mm カラムを有する Hewlett Packard 1100 シリーズ HPLC システム (アジレント テクノロジーズ、デラウェア、ウィルミントン) 上で、25 °C で勾配溶出を用いて記録した。溶媒 A は水、溶媒 B はアセトニトリル、溶媒 C は水中の 1 % トリフルオロ酢酸である。4 分にわたり線状勾配を使用して、80 % A、10 % B、10 % C で始め、そして 0 % A、90 % B、10 % で終わった。溶出液は 3 分間は 0 % A、90 % B、10 % のままであった。1 分にわたり線状勾配を使用して溶出液を 80 % A、10 % B、10 % C に戻し、溶出液は運転時間が 10 分になるまでこれに保持した。室温 (RT) とは 20 ~ 25 °C を云う。

10

20

30

【0111】

実施例 1

4-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.2.1] オクタン ジヒドロクロリド

A) (1-ベンジル-3-オキソ-ピペラジン-2-イル)-酢酸エチルエステル

臭化ベンジル (7.7 mL, 77 ミリモル) をエタノール (100 mL) 中の 2-ピペラジン-3-オン酢酸エチル (13 g, 70 ミリモル, メイブリッジ (Maybridge)) の溶液に加えた。混合物を 60 °C で 6 時間加熱した。追加の臭化ベンジル (0.7 mL, 7 ミリモル) を加え、混合物を 60 °C で 8 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 (100 mL) 及び酢酸エチル (100 mL) の混合物に溶解した (注、pH = 1.5)。酢酸エチル (3 × 100 mL) を用いて分別及び抽出を行った。合わせた抽出物を飽和 NaHCO₃ で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過しそして固体に濃縮した。固体をヘキサンで粉碎し、残った固体を集めて、標題の化合物を得た: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33-7.24 (m, 5H), 6.60 (br s, 1H), 4.23-4.10 (m, 2H), 3.69 (2H, AB, JAB = 13.3 Hz), 3.50 (br s, 1H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 1H), 1.25 (t, 3H, J = 7.3 Hz); APCI MS m/z 277.1 (M+1)。

40

【0112】

B) 2-(1-ベンジル-ピペラジン-2-イル)-エタノール

水素化リチウムアルミニウム (4.6 グラム, 120 ミリモル) をゆっくり THF (150 mL) 中の (1-ベンジル-3-オキソ-ピペラジン-2-イル)-酢酸エチルエステル (11 g, 40 ミリモル) の溶液に 0 °C で加えた。混合物を RT に温めながら 18 時間攪拌した。混合物を氷/水浴に

50

入れ、追加の水素化リチウムアルミニウム(3.0 g, 80ミリモル)を加えた。混合物をRTに温めながら20時間攪拌した。1 N NaOHをLAHの全部が消費されるまで加えると、白色固体が生成した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、追加のTHF(50mL)で洗った。濾液を減圧下で濃縮して、標題の化合物8g(90%)を油状物として得た：APCI MS m/z 221.2 (M+1)。

【0113】

C) 4-ベンジル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.2.1] オクタン

アゾジカルボン酸ジエチル(15.8mL, 100ミリモル)をトリフェニルホスフィン(26.2 g, 100ミリモル)のTHF(200mL)溶液に、反応温度を20℃未満に保ちながらゆっくり加えた。この混合物をRTで30分攪拌した後、2-(1-ベンジル-ピペラジン-2-イル)-エタノール(11 g, 50ミリモル)のTHF(100mL)溶液を、反応温度を20℃未満に保ちながら加えた。反応混合物は濁り、1時間後に溶媒を減圧下で除去した。残留物を水(20mL)及び酢酸エチル(50mL)に分配し、pHを6 N HClで2に調節した。相が分かれば、水相をEtOAc(50mL)でpH3.0, 4.5及び10(4×)にて抽出した。pH10の抽出物を合わせ、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、そして油状物に濃縮した。油状物を熱ヘキサン(100mL)と3回磨砕して残った全てのトリフェニルホスフィン及びトリフェニルホスフィン酸化物を除去し、そしてヘキサンを捨てた。残った油状物を乾燥して標題の化合物7.5 g (74%)を得た：APCI MS m/z 203.2 (M+1)。

【0114】

D) 1,4-ジアザ-ビシクロ [3.2.1] オクタン ジヒドロクロリド

4-ベンジル-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.2.1] オクタン(7.5 g, 37ミリモル)、炭素(0.75 g, 湿潤)上の5%パラジウム、及びEtOH(150mL)中の濃HCl(7.5mL)の混合物を水素(50 psi)下でRTにて20時間振とうした。混合物から析出した生成物及び水を、該生成物を溶解するために加えた。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、EtOHで洗った。濾液を減圧下で固体に濃縮した。該固体はEtOH(3×50mL)と共沸させた。得られた固体を熱イソプロパノールと磨砕し、RTで18時間攪拌した。得られた固体を濾過で集めると、標題の化合物5.6 g (80%)が得られた： ^1H NMR(d_6 -DMSO, 400MHz) δ 4.26(br s, 1H), 3.72(d, 1H, J = 12Hz), 3.60-3.53(m, 1H), 3.48-3.35(m, 7H), 2.33-2.27(m, 2H)；GCMS m/z 112。

【0115】

E) 4-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-1, 4-ジアザ-ビシクロ [3.2.1] オクタン ジヒドロクロリド

NaOMe(0.48mL, 2.2ミリモル, MeOH中4.6M)の溶液を1,4-ジアザ-ビシクロ [3.2.1] オクタン ジヒドロクロリド(0.2 g, 1.1ミリモル)のMeOH(15mL)溶液に50℃で加えた。溶媒を減圧下で除去し、得られた残留物をトルエン(5 mL)と磨砕した。トルエン溶液を、3, 5-ジブromo-ピリジン(0.26 g, 1.1ミリモル)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(0.2 g, 0.33ミリモル)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.1 g, 0.11ミリモル)、及びNaOtBu (0.15 g, 1.5ミリモル)を入れたフラスコに窒素の雰囲気下で加えた。得られた混合物を80℃に20時間加熱した。混合物をRTに冷却し、 CHCl_3 (10mL)で希釈し、そして水(10mL)で洗った。有機層を濃縮し、そしてクロマトグラフィーで、勾配溶出(20/1 CHCl_3 /MeOHから10/1 CHCl_3 /MeOH)を用いて精製して、標題の化合物90mg (30%)を遊離塩基として得た。この物質をEtOHに溶解し、そして濃HCl(0.2mL)で処理した。溶媒を減圧下で除去し、EtOHを加え、そして溶媒を減圧下でもう一度除去した。この手順を、濃縮により固体が生じるまで(合計3回)繰り返した。得られた固体をiPrOHで粉砕し、得られた固体を集めて標題の化合物82mg(22%)を得た：(遊離塩基のデータ) ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.13(d, 1H, J = 2.9Hz), 8.06(d, 1H, J = 2.1Hz), 7.21-7.19(m, 1H), 4.20-4.17(m, 1H), 3.15-3.08(m, 3H), 3.04-2.80(m, 4H), 2.66-2.62(m, 1H), 1.87-1.72(m, 2H)； ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz) δ 147.0, 140.5, 136.4, 124.2, 121.1, 59.9, 57.0, 52.9, 50.7, 41.7, 29.9；APCI MS m/z 270.1, 268.1 (M+1)。

【0116】

実施例 2

4-(5-フェニル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ [3.2.1] オクタン ジヒ

ドロクロリド

4-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド(50mg, 0.15ミリモル)を、EtOH(5mL)及び水(5 mL)中のフェニルボロン酸(25mg, 0.20ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(7 mg, 0.006ミリモル)、炭酸ナトリウム(63mg, 0.60ミリモル)の混合物に加えた。反応混合物を油浴中で80℃に3時間置き、次に60℃に3時間置いた。混合物をRTに冷却し、水(10mL)で希釈し、そしてEtOAc(3×15mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。残留物をEtOH(10mL)に溶解し、濃HCl(0.2mL)を加えた。混合物を濃縮し、EtOH(10mL)を加え、そして溶液を濃縮した。この手順を3回繰り返し、得られた固体をEtOAc中で磨砕した、残った固体を濾過により集めて、標題の化合物40mg(78%)を得た：(遊離塩基のデータ)¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 8.55(br s, 1H), 8.50(br s, 1H), 8.33(br s, 1H), 7.83-7.81(m, 2H), 7.60-7.53(m, 3H), 5.12(br s, 1H), 4.06-4.04(m, 1H), 3.70-3.59(m, 5H), 3.54-3.51(m, 2H), 2.51-2.47(m, 1H), 2.26-2.23(m, 1H); APCI MS m/z 266.2(M+1)。

10

【0117】

実施例3

4-ピリジン-2-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例1Eに記載された方法により、2-ブromoピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.14(dd, 1H, J=5.0, 1.7Hz), 7.44-7.40(m, 1H), 6.56(dd, 1H, J=7.0, 5.0Hz), 7.51(d, 1H, J=8.7Hz), 4.94(dd, 1H, J=5.8, 3.3Hz), 3.51-3.47(m, 1H), 3.07-2.90(m, 5H), 2.79-2.75(m, 1H), 2.62-2.58(m, 1H), 1.91-1.84(m, 1H), 1.76-1.71(m, 1H); ¹³C (CDCl₃, 100MHz) δ 159, 148.2, 137.6, 113.3, 107.4, 60.0, 53.8, 53.2, 50.8, 40.0, 31.1; APCI MS m/z 190.2(M+1)。

20

【0118】

実施例4

4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例1Eに記載された方法により、3-ブromoピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 146.2, 140.3, 138.5, 123.7, 122.2, 60.0, 57.1, 53.0, 50.8, 41.9, 29.4; APCI MS m/z 190.2 (M+1)。

30

【0119】

実施例5

4-ピリジン-4-イル-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例1Eに記載された方法により、4-ブromoピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 153.2, 150.3, 108.5, 59.7, 55.0, 53.0, 50.8, 40.6, 30.8; APCI MS m/z 190.2 (M+1)。

【0120】

実施例6

4-(5-ブromo-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例1Eに記載された方法により、2,5-ジブromoピリジンから出発して製造した(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 157.3, 148.7, 139.9, 108.7, 107.6, 59.8, 53.8, 53.1, 50.8, 40.0, 31.2; APCI MS m/z 270.1, 268.1(M+1)。

40

【0121】

実施例7

4-(5-フェニル-ピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例1Eに記載された方法により、3-クロロ-5-フェニルピリダジンから出発して製造した(Rival, Y.; Hoffmann, R.; Didier, B.; Rybaltchenko, V.; Bourguignon, J.-J.; Wermuth, C. G. J. Med. Chem. 1998, 41, 311): (遊離塩基のデータ)

50

タ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 160.0, 142.5, 140.0, 136.2, 129.8, 129.5, 127.3, 109.6, 59.9, 54.0, 53.2, 50.8, 39.8, 31.5; APCI MS m/z 267.2(M+1)。

【0122】

実施例 8

4-(6-フェニルピリダジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタンジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-クロロ-6-フェニルピリダジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.00(d, 2H, J=7.1Hz), 7.66(d, 1H, J=9.5Hz), 7.49-7.40(m, 4H), 6.94(d, 1H, J=9.5Hz), 5.11(dd, 1H, J=5.4, 3.3Hz), 3.80(dd, 1H, J=12.9, 5.4Hz), 3.28-3.04(m, 5H), 2.94-2.91(m, 1H), 2.77-2.74(m, 1H), 2.09-2.01(m, 1H), 1.94-1.89(m, 1H); APCI MS m/z 267.1(M+1)。

【0123】

実施例 9

4-ピラジン-2-イル-1,4-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタンジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、2-クロロピラジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 142.0, 133.1, 131.4, 59.8, 53.2, 53.0, 50.7, 39.4, 31.4; APCI MS m/z 191.1(M+1)。

【0124】

実施例 10

4-ピリミジン-5-イル-1,4-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタンジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、5-ブromoピリミジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 149.5, 143.7, 59.8, 56.3, 52.8, 50.7, 41.2, 29.8; APCI MS m/z 191.1(M+1)。

【0125】

実施例 11

4-(5-クロロピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタンジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3,5-ジクロロピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 146.8, 138.3, 136.0, 132.3, 121.4, 59.9, 57.0, 52.9, 50.8, 41.8, 29.9; APCI MS m/z 224.1(M+1)。

【0126】

実施例 12

4-[5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタンジヒドロクロリド

A) 3-ブromo-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン

EtOH(10mL)及び水(1 mL)中の3,5-ジブromoピリジン(1.2 g, 5ミリモル)、3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(0.95 g, 5ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.23 g, 0.2ミリモル)、及び炭酸ナトリウム(1.1 g, 10ミリモル)の混合物を油浴中で70°Cで3日間加熱した。混合物をRTに冷却し、EtOAc(20mL)及び水(10mL)で希釈した。層を分け、有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。クロマトグラフィー(10:1のヘキサン/EtOAcで溶出)による精製で標題の化合物0.4 g (26%)を得た：¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.76(d, 1H, J=2.1Hz), 8.71(d, 1H, J=2.1Hz), 8.06(d, 1H, J=2.1, 2.1Hz), 7.80(s, 1H), 7.74-7.61(m, 3H); APCI MS m/z 304.0, 302.0(M+1)。

【0127】

B) 4-[5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタンジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3,5-ジクロロピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 146.2, 139.6, 138.7, 13

7.9, 135.6, 130.8, 129.7, 124.9, 124.8, 124.3, 124.2, 120.6, 60.1, 57.2, 53.1, 50.8, 42.0, 29.7; APCI MS m/z 344.1(M+1)。

【0128】

実施例 13

4-(3-ブロモフェニル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、1,3-ジブロモベンゼンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ) ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz) δ 151.7, 130.6, 123.6, 121.9, 118.6, 114.3, 60.1, 57.5, 53.1, 50.9, 42.2, 29.6; APCI MS m/z 269.0, 267.0(M+1)。

【0129】

実施例 14

5-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-ニコチノニトリル ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-ブロモ-5-シアノピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ) ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz) δ 145.4, 141.5, 141.4, 123.3, 117.4, 109.9, 59.8, 56.6, 52.8, 50.7, 41.5, 30.1; APCI MS m/z 215.1(M+1)。

【0130】

実施例 15

4-(5-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-ブロモ-5-シアノピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ) ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz) δ 145.6, 141.0, 136.0, 135.9, 117.84, 117.81, 59.9, 56.9, 52.9, 50.7, 41.6, 29.9; APCI MS m/z 258.1(M+1)。

【0131】

実施例 16

4-[5-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

A) 3-ブロモ-5-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン

標題の化合物を実施例 12 A に記載された方法により、2-トリフルオロメチルフェニルボロン酸から出発して製造した： ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 8.70(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 8.49(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 7.82-7.77(m, 2H), 7.63-7.53(m, 2H), 7.30(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$); APCI MS M/Z 304.0, 302.0(M+1)。

【0132】

B) 4-[5-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-ブロモ-5-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ) ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz) δ 145.2, 139.9, 138.1, 137.7, 135.6, 132.2, 131.8, 129.0, 128.3, 126.5, 125.5, 122.9, 59.9, 57.1, 53.0, 50.8, 41.9, 29.4; APCI MS m/z 334.2(M+1)。

【0133】

実施例 17

4-[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

A) 3-ブロモ-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン

標題の化合物を実施例 12 A に記載された方法により、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸から出発して製造した： ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 8.76(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 8.71(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 8.04(t, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.75(d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.67(d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$); APCI MS m/z 304.0, 302.0(M+1)。

10

20

30

40

50

【0134】

B) 4-[5-(4-トリフルオロメチルイルフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-
 ザービスクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-ブロモ-5-(4-トリフルオロ
 メチルフェニル)-ピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃
 , 100MHz) δ 146.2, 142.1, 138.7, 138.0, 135.6, 127.8, 126.13, 126.09, 120.7, 60.0
 , 57.2, 53.0, 50.8, 41.9, 29.6; APCI MS m/z 334.2(M+1)。

【0135】

実施例 18

4-[5-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-
 ザービスクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド 10

A) 3-ブロモ-5-(2-フルオロフェニル)-ピリジン

標題の化合物を実施例 1 2 A に記載された方法により、2-フルオロフェニルボロン酸
 から出発して製造した：¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.73(d, 1H, J=1.7Hz), 8.67(d, 1H,
 J=2.1Hz), 7.99(t, 1H, J=2.1Hz), 7.48-7.42(m, 1H), 7.34-7.23(m, 2H), 7.15-7.
 10(m, 1H); APCI MS m/z 252.0, 254.0(M+1)。

【0136】

B) 4-[5-(2-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-
 ザービスクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-ブロモ-5-(2-フルオロフ 20
 ェニル)-ピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz)
 δ 164.8, 162.1, 146.2, 141.1, 138.7, 137.7, 135.8, 130.8, 130.7, 123.2, 120.6, 1
 15.1, 114.9, 114.5, 114.3, 60.0, 57.2, 53.0, 50.8, 42.0, 29.6; APCI MS m/z 284.3
 (M+1)。

【0137】

実施例 19

4-[5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-
 ザービスクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

A) 3-ブロモ-5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン

標題の化合物を実施例 1 2 A に記載された方法により、4-フルオロフェニルボロン酸 30
 から出発して製造した：¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.70(d, 1H, J=1.7Hz), 8.64(d, 1H,
 J=2.5Hz), 7.97(t, 1H, J=2.1Hz), 7.54-7.46(m, 2H), 7.20-7.14(m, 2H); APCI MS m
 /z 252.0, 254.0(M+1)。

【0138】

B) 4-[5-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-
 ザービスクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-ブロモ-5-(4-フルオロフ 40
 ェニル)-ピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz)
 δ 164.2, 161.9, 146.1, 138.8, 137.2, 136.1, 134.6, 129.2, 129.1, 120.6, 116.2, 1
 16.0, 60.1, 57.3, 53.0, 50.8, 42.0, 29.6; APCI MS m/z 284.3(M+1)。

【0139】

実施例 20

3-(1,4-ジアザ-
 ザービスクロ[3.2.1]オクタ-4-イル-キノリン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-ブロモキノリンから出発して
 製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 145.0, 143.9, 142.8, 129.1,
 129.0, 127.2, 126.7, 126.4, 116.7, 60.2, 58.1, 53.0, 50.9, 42.3, 29.0; APCI MS m
 /z 240.2(M+1)。

【0140】

実施例 21

4-(3-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-
 ザービスクロ[3.2.1]オク 50

タン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、2-ブロモ-3トリフルオロメチル-ピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ) ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ 158.0, 150.8, 137.82, 137.77, 125.8, 123.0, 115.8, 60.3, 60.0, 53.5, 51.1, 42.9, 30.1 ; APCI MS m/z 258.2(M+1)。

【0141】

実施例 2 2

4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、2-ブロモ-6-メトキシ-ピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ) ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz) δ 163.2, 157.8, 140.3, 98.6, 98.2, 59.9, 53.8, 53.3, 53.2, 50.7, 40.1, 31.0 ; APCI MS m/z 220.2(M+1)。

【0142】

実施例 2 3

4-[5-(2-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリドA) 3-ブロモ-5-(2-メトキシ-フェニル)-ピリジン

標題の化合物を実施例 1 2 A に記載された方法により、2-メトキシフェニルボロン酸から出発して製造した： ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 8.68(d, 1H, J=1.7Hz), 8.60(d, 1H, J=2.5Hz), 8.02(t, 1H, J=2.1Hz), 7.41-7.37(m, 1H), 7.31-7.28(m, 1H), 7.07-6.99(m, 2H), 3.83(s, 3H) ; APCI MS m/z 266.1, 264.1(M+1)。

【0143】

B) 4-[5-(2-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-ブロモ-5-(2-メトキシ-フェニル)-ピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ) ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ 156.8, 145.6, 141.2, 136.8, 134.3, 130.9, 129.6, 127.8, 123.7, 121.2, 111.5, 60.1, 57.3, 55.8, 53.1, 50.9, 42.1, 29.4 ; APCI MS m/z 296.2(M+1)。

【0144】

実施例 2 4

4-[5-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリドA) 3-ブロモ-5-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン

標題の化合物を実施例 1 2 A に記載された方法により、3-メトキシフェニルボロン酸から出発して製造した： ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 8.74(d, 1H, J=1.7Hz), 8.68(d, 1H, J=2.1Hz), 8.01(t, 1H, J=2.1Hz), 7.39(t, 1H, J=7.9Hz), 7.14-7.13(m, 1H), 7.12-7.11(m, 1H), 7.06-6.95(m, 1H), 3.86(s, 3H) ; APCI MS m/z 266.1, 264.1(M+1)。

【0145】

B) 4-[5-(3-メトキシ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-ブロモ-5-(2-メトキシ-フェニル)-ピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ) ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz) δ 160.2, 146.1, 140.3, 139.1, 137.4, 137.0, 130.2, 120.9, 120.0, 113.4, 60.1, 57.3, 55.6, 53.0, 50.8, 42.0, 29.5 ; APCI MS m/z 296.2(M+1)。

【0146】

実施例 2 5

4-(5-オトリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリドA) 3-ブロモ-5-オトリル-ピリジン

10

20

30

40

50

標題の化合物を実施例 1 2 A に記載された方法により、*o*-トリルボロン酸から出発して製造した：¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.66(d, 1H, J=2.1Hz), 8.51(d, 1H, J=1.7Hz), 7.82(t, 1H, J=2.1Hz), 7.35–7.26(m, 3H), 7.20–7.18(m, 1H), 2.28(s, 3H); APCI MS m/z 250.1, 248.1(M+1)。

【0147】

B) 4(5-*o*-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-ブロモ-5-*o*-トリル-ピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 145.7, 140.5, 138.8, 137.6, 136.9, 135.9, 130.7, 130.0, 128.2, 126.2, 123.0, 60.1, 57.2, 53.1, 50.8, 42.1, 29.5, 20.6; APCI MS m/z 280.3(M+1)。

【0148】

実施例 2 6

5-(1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-ニコチン酸エチルエステル ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、5-ブロモ-ニコチン酸エチルエステルから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 166.2, 145.8, 141.8, 140.9, 126.4, 122.4, 61.6, 60.0, 57.1, 53.0, 50.8, 41.8, 29.7, 14.5; APCI MS m/z 262.2(M+1)。

【0149】

実施例 2 7

4-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、2,5-ジクロロピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 146.5, 137.4, 108.1, 59.8, 54.0, 53.0, 50.7, 40.1, 31.0; APCI MS m/z 224.1(M+1)。

【0150】

実施例 2 8

4-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、2-メチル-5-ブロモピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 137.9, 123.8, 123.3, 60.0, 57.7, 52.9, 50.8, 42.1, 28.8, 23.5; APCI MS m/z 204.2(M+1)。

【0151】

実施例 2 9

4-[5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-トリフルオロメチルフェニルボロン酸から出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 158.1, 146.6, 139.5, 136.3, 132.2, 129.6, 129.5, 125.2, 123.6, 123.0, 107.2, 59.8, 54.0, 53.0, 50.7, 39.9, 31.1; APCI MS m/z 334.2(M+1)。

【0152】

実施例 3 0

4-[5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 2 に記載された方法により、4-クロロフェニルボロン酸から出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 146.3, 137.2, 136.2, 133.1, 132.2, 129.3, 129.0, 127.6, 125.2, 107.2, 59.8, 54.0, 53.0, 50.7, 40.0, 31.1; APCI MS m/z 300.2(M+1)。

【0153】

10

20

30

40

50

実施例 3 1

4-(5-オトリル-ピリジン-2-イル)-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 2 に記載された方法により、2-メチルフェニルボロン酸から出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 157.7, 148.1, 138.8, 138.6, 136.0, 130.7, 130.1, 127.5, 127.1, 126.2, 106.6, 59.9, 53.9, 53.2, 50.8, 40.1, 31.1, 20.8; APCI MS m/z 280.3(M+1)。

【0154】

実施例 3 2

4-[5-(3-クロロフェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド 10

標題の化合物を実施例 2 に記載された方法により、3-クロロフェニルボロン酸から出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 158.2, 146.4, 140.4, 136.3, 135.0, 130.4, 126.9, 126.4, 125.0, 124.4, 107.2, 59.8, 53.8, 53.0, 50.7, 39.9, 31.1; APCI MS m/z 300.2(M+1)。

【0155】

実施例 3 3

4-[5-(3-フルオロフェニル)-ピリジン-2-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 2 に記載された方法により、3-フルオロフェニルボロン酸から出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 164.7, 158.3, 146.4, 140.84, 140.77, 136.2, 130.64, 130.56, 125.0, 121.9, 113.8, 113.6, 113.2, 113.0, 107.1, 59.8, 53.8, 53.1, 50.7, 40.0, 31.2; APCI MS m/z 284.2(M+1)。 20

【0156】

実施例 3 4

4-[5-(4-クロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

A) 3-ブromo-5-(4-クロロフェニル)-ピリジン

標題の化合物を実施例 1 2 A に記載された方法により、4-クロロフェニルボロン酸から出発して製造した：¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.72(d, 1H, J=2.1Hz), 8.66(d, 1H, J=2.1Hz), 8.00(t, 1H, J=2.1Hz), 7.51-7.44(m, 4H); APCI MS m/z 270.0, 268.0(M+1)。 30

【0157】

B) 4-[5-(4-クロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-ブromo-5-(4-クロロフェニル)-ピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 146.0, 138.8, 137.5, 137.1, 135.8, 134.4, 129.4, 128.7, 120.6, 60.0, 57.3, 53.0, 50.8, 41.9, 29.5; APCI MS m/z 300.2(M+1)。

【0158】 40

実施例 3 5

4-[5-(2,4-ジクロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

A) 3-ブromo-5-(2,4-ジクロロフェニル)-ピリジン

標題の化合物を実施例 1 2 A に記載された方法により、2,4-ジクロロフェニルボロン酸から出発して製造した：¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.70(d, 1H, J=2.5Hz), 8.57(d, 1H, J=1.7Hz), 7.92(t, 1H, J=2.1Hz), 7.53(d, 1H, J=2.1Hz), 7.35(dd, 1H, J=8.3, 2.1Hz), 7.26(d, 1H, J=8.3Hz); APCI MS m/z 308.0, 306.0, 304.0, 302.0(M+1)。

【0159】

B) 4-[5-(2,4-ジクロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザ-ビシクロ[3. 50

2.1] オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-ブロモ-5-(2,4-ジクロロフェニル)-ピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 145.3, 140.4, 137.8, 136.2, 135.0, 134.2, 133.8, 132.2, 130.2, 127.6, 123.2, 59.9, 57.2, 52.9, 50.7, 41.9, 29.4; APCI MS m/z 336.2, 334.1(M+1)。

【0160】

実施例 36

4-[5-(3-クロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

A) 3-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)ピリジン

標題の化合物を実施例 1 2 A に記載された方法により、3-クロロフェニルボロン酸から出発して製造した：¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.73(d, 1H, J=2.1Hz), 8.68(d, 1H, J=2.5Hz), 8.00(t, 1H, J=2.1Hz), 7.54(t, 1H, J=1.7Hz), 7.45-7.41(m, 3H); APCI MS m/z 270.0, 268.0(M+1)。

【0161】

B) 4-[5-(3-クロロフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-ブロモ-5-(3-クロロフェニル)-ピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 146.1, 140.5, 138.8, 137.7, 135.7, 135.1, 130.4, 128.3, 127.6, 125.7, 120.7, 60.0, 57.3, 52.9, 50.8, 41.9, 29.5; APCI MS m/z 302.2, 300.2(M+1)。

【0162】

実施例 37

4-(5-p-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

A) 3-ブロモ-5-(p-トリル)-ピリジン

標題の化合物を実施例 1 2 A に記載された方法により、p-トリルボロン酸から出発して製造した：¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.72(d, 1H, J=2.1Hz), 8.60(d, 1H, J=2.1Hz), 7.96(t, 1H, J=2.1Hz), 7.42(d, 2H, J=8.3Hz), 7.26(d, 2H, J=7.9Hz), 2.39(s, 3H); APCI MS m/z 250.1, 248.1(M+1)。

【0163】

B) 4-[5-(p-トリル-ピリジン-3-イル)-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-ブロモ-5-(p-トリル)-ピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 146.1, 139.0, 138.1, 137.0, 136.9, 135.7, 129.9, 127.3, 120.7, 60.1, 57.3, 53.1, 50.8, 42.0, 29.5, 21.4; APCI MS m/z 280.3(M+1)。

【0164】

実施例 38

4-[5-(4-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

A) 3-ブロモ-5-(4-メトキシフェニル)-ピリジン

標題の化合物を実施例 1 2 A に記載された方法により、4-メトキシフェニルボロン酸から出発して製造した：¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.72(d, 1H, J=2.1Hz), 8.60(d, 1H, J=2.1Hz), 8.00(t, 1H, J=2.1Hz), 7.50(d, 2H, J=8.7Hz), 7.01(d, 2H, J=8.7Hz), 3.86(s, 3H); APCI MS m/z 266.1, 264.1(M+1)。

【0165】

B) 4-[5-(4-メトキシフェニル)-ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-ブロモ-5-(4-メトキシフ

エニル)ーピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 159.9, 146.1, 138.9, 136.8, 136.6, 131.0, 128.5, 120.5, 114.6, 60.1, 57.3, 55.6, 53.0, 50.8, 42.0, 29.5; APCI MS m/z 296.3(M+1)。

【0166】

実施例 39

4-(5-メトキシーピリジン-3-イル)-1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-ブロモ-5-メトキシピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 156.4, 147.0, 131.5, 127.1, 108.3, 59.9, 57.4, 55.8, 52.9, 50.7, 41.9, 29.4; APCI MS m/z 220.3(M+1)。

10

【0167】

実施例 40

5-(1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル ジヒドロクロリド

A) 5-ブロモ-[3,4']ビピリジニル

標題の化合物を実施例 1 2 A に記載された方法により、ピリジン-4-ボロン酸から出発して製造した：¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.80(d, 1H, J=2.1Hz), 8.75-8.73(m, 3H), 8.07(t, 1H, J=2.1Hz), 7.52-7.50(m, 2H), 2.71(br s, 1H); APCI MS m/z 237.1, 235.1(M+1)。

20

【0168】

B) 5-(1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-[3,4']ビピリジニル ジヒドロクロリド

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、5-ブロモ-[3,4']ビピリジニルから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 150.6, 146.2, 146.1, 138.7, 138.4, 134.1, 122.0, 120.2, 60.0, 57.2, 52.9, 50.8, 41.8, 29.6; APCI MS m/z 267.3(M+1)。

【0169】

実施例 41

4-(2-メチル-5-トリフルオロメチルーピリジン-3-イル)-1,4-ジアザービシクロ[3.2.1]オクタン ジヒドロクロリド

30

標題の化合物を実施例 1 E に記載された方法により、3-クロロ-2-メチル-5-トリフルオロメチルーピリジンから出発して製造した：(遊離塩基のデータ)¹³C NMR(CDCl₃, 100MHz) δ 158.0, 146.2, 139.0, 138.9, 125.3, 124.7, 124.4, 122.1, 122.0, 60.7, 59.8, 53.1, 51.1, 43.2, 28.0, 22.5; APCI MS m/z 272.3(M+1)。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/IB 03/03795
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/08 A61P25/00		
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		
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) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 775 668 A (JEFFSON MARTIN R ET AL) 4 October 1988 (1988-10-04) Claim 1; columns 3,4 ---	1-14
X	WO 99 42465 A (BROMIDGE STEVEN MARK ;SERAFINOWSKA HALINA TERESA (GB); SMITHKLINE) 26 August 1999 (1999-08-26) claim 1 ---	1-14
X	EP 0 563 734 A (BAYER AG) 6 October 1993 (1993-10-06) claim 1 ---	1-14
X	WO 01 55150 A (SANOFI SYNTHELABO ;LECLERC ODILE (FR); NEDELEC ALAIN (FR); GALLI F) 2 August 2001 (2001-08-02) cited in the application claim 1 ---	1-14
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.		☒ Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 9 December 2003		Date of mailing of the international search report 19/12/2003
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 Wolf, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internationa Application No
PCT/IB 03/03795

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 407 095 B1 (JEUNESSE JEAN ET AL) 18 June 2002 (2002-06-18) claim 1 ---	1-14
X	WO 00 06575 A (GASTER LARAMIE MARY ;HEIGHTMAN THOMAS DANIEL (GB); WYMAN PAUL ADRI) 10 February 2000 (2000-02-10) claim 1 ---	1-14
X	US 4 571 396 A (MICH THOMAS F ET AL) 18 February 1986 (1986-02-18) claim 1 ---	1-14
X	EP 0 391 132 A (BAYER AG) 10 October 1990 (1990-10-10) claim 1 ---	1-14
X	EP 0 284 935 A (BAYER AG) 5 October 1988 (1988-10-05) claim 1 ---	1-14
X	WO 88 02627 A (BRISTOL MYERS CO) 21 April 1988 (1988-04-21) claim 1 -----	1-14

International Application No. PCT/IB 03 03795

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 15 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.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 15

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern I application No.
PCT/IB 03/03795**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.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 PCT/IB	Application No 03/03795
-------------------------	----------------------------

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4775668	A	04-10-1988	AT 72245 T 15-02-1992
			AU 576302 B2 18-08-1988
			AU 6276886 A 19-03-1987
			BG 49275 A3 16-09-1991
			BG 61091 B2 31-10-1996
			CA 1340734 C 14-09-1999
			CN 86106385 A ,B 03-06-1987
			CZ 8606678 A3 17-02-1993
			CY 1774 A 20-10-1995
			DD 259190 A5 17-08-1988
			DE 3683711 D1 12-03-1992
			DK 171276 B1 19-08-1996
			EG 18184 A 30-12-1992
			EP 0215650 A2 25-03-1987
			ES 2001428 A6 16-05-1988
			FI 863756 A ,B, 19-03-1987
			GR 862363 A1 19-01-1987
			HK 132795 A 01-09-1995
			HU 43070 A2 28-09-1987
			IE 58966 B1 01-12-1993
			IL 80033 A 25-05-1992
			IN 166416 A1 05-05-1990
			JP 2095541 C 02-10-1996
			JP 7098819 B 25-10-1995
			JP 62103083 A 13-05-1987
			KR 8700961 B1 14-05-1987
			LU 90356 A9 26-04-1999
			LV 5514 A3 10-03-1994
			MW 5886 A1 09-12-1987
			MX 3751 A ,B 01-09-1993
			NO 863718 A ,B, 19-03-1987
			NZ 217614 A 28-11-1989
			OA 8410 A 30-06-1988
			PH 24048 A 05-03-1990
			PH 25338 A 30-04-1991
			PL 261410 A1 16-11-1987
			PT 83388 A ,B 01-10-1986
			SG 28094 G 28-10-1994
			SK 667886 A3 05-11-1997
			SU 1482531 A3 23-05-1989
			US 5091383 A 25-02-1992
			US 4861779 A 29-08-1989
			YU 161786 A1 31-10-1987
			ZA 8607063 A 27-04-1988
			ZM 8586 A1 27-03-1987
			ZW 19386 A1 10-12-1986
WO 9942465	A	26-08-1999	CA 2321278 A1 26-08-1999
			WO 9942465 A2 26-08-1999
			EP 1066288 A2 10-01-2001
			JP 2002504484 T 12-02-2002
EP 0563734	A	06-10-1993	DE 4210941 A1 07-10-1993
			AU 3569393 A 07-10-1993
			CA 2093108 A1 03-10-1993
			CN 1079745 A 22-12-1993
			EP 0563734 A1 06-10-1993
			FI 931452 A 03-10-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internatic
 PCT/IB 03/03795

Application No

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0563734	A	JP 6049074 A MX 9301746 A1 NO 931010 A PL 298322 A1 ZA 9302348 A	22-02-1994 01-11-1993 04-10-1993 04-10-1993 15-10-1993
WO 0155150	A 02-08-2001	FR 2804430 A1 AT 247658 T AU 3559501 A DE 60100621 D1 EP 1254139 A1 WO 0155150 A1 JP 2003523359 T US 2003119840 A1	03-08-2001 15-09-2003 07-08-2001 25-09-2003 06-11-2002 02-08-2001 05-08-2003 26-06-2003
US 6407095	B1 18-06-2002	FR 2786770 A1 AT 249460 T AU 1393000 A DE 69911241 D1 EP 1135389 A1 WO 0034279 A1 JP 2002531565 T	09-06-2000 15-09-2003 26-06-2000 16-10-2003 26-09-2001 15-06-2000 24-09-2002
WO 0006575	A 10-02-2000	WO 0006575 A2	10-02-2000
US 4571396	A 18-02-1986	AT 68793 T AU 566984 B2 AU 4092085 A DE 3584463 D1 DK 169685 A EP 0159174 A2 ES 8607969 A1 FI 851471 A ,B, FI 88040 B GR 850933 A1 HU 201554 B HU 37759 A2 IE 57803 B1 IL 74882 A JP 1985948 C JP 7002739 B JP 60260573 A KR 9003494 B1 NO 851501 A ,B, NZ 211796 A OA 7995 A PH 21385 A PT 80299 A ,B AR 240830 A1 ZA 8502365 A	15-11-1991 05-11-1987 24-10-1985 28-11-1991 17-10-1985 23-10-1985 16-11-1986 17-10-1985 15-12-1992 25-11-1985 28-11-1990 28-02-1986 07-04-1993 30-06-1988 08-11-1995 18-01-1995 23-12-1985 21-05-1990 17-10-1985 08-01-1988 31-01-1987 15-10-1987 01-05-1985 28-02-1991 27-11-1985
EP 0391132	A 10-10-1990	DE 3910663 A1 AU 638005 B2 AU 5231790 A CA 2013449 A1 CN 1046162 A ,B DD 298400 A5 EP 0391132 A1	04-10-1990 17-06-1993 04-10-1990 03-10-1990 17-10-1990 20-02-1992 10-10-1990

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internatio
 Application No
 PCT/IB 03/03795

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
EP 0391132	A		HU 56563 A2	30-09-1991			
			HU 58056 A2	28-01-1992			
			JP 2289583 A	29-11-1990			
			JP 3046035 B2	29-05-2000			
			KR 156245 B1	16-11-1998			
			NO 901274 A ,B,	04-10-1990			
			NZ 233142 A	25-09-1992			
			PH 27364 A	21-06-1993			
			PT 93639 A	20-11-1990			
			US 5140033 A	18-08-1992			
			US 5252734 A	12-10-1993			
	ZA 9002510 A	30-01-1991					
EP 0284935	A	05-10-1988	DE 3711193 A1	13-10-1988			
			AU 1381188 A	06-10-1988			
			CN 88101741 A	16-11-1988			
			DD 274029 A5	06-12-1989			
			DK 180288 A	03-10-1988			
			EP 0284935 A1	05-10-1988			
			FI 881501 A	03-10-1988			
			HU 47098 A2	30-01-1989			
			JP 63258855 A	26-10-1988			
			NO 881121 A	03-10-1988			
			PT 87124 A ,B	01-04-1988			
			ZA 8802318 A	04-10-1988			
			WO 8802627	A	21-04-1988	AU 7632691 A	08-08-1991
						AU 611400 B2	13-06-1991
AU 8158187 A	06-05-1988						
CN 87106925 A	14-09-1988						
CS 8707295 A2	14-11-1989						
CS 8807400 A2	14-11-1989						
DD 266354 A5	29-03-1989						
DD 280530 A5	11-07-1990						
DK 355588 A	23-08-1988						
EG 18484 A	30-04-1993						
EP 0266576 A2	11-05-1988						
EP 0288519 A1	02-11-1988						
FI 883894 A	23-08-1988						
HU 203753 B	30-09-1991						
HU 52500 A2	28-07-1990						
IE 872696 L	08-04-1988						
NO 883077 A	22-08-1988						
NZ 222047 A	29-01-1991						
OA 8688 A	31-03-1989						
PL 268098 A1	01-09-1988						
PL 156484 B1	31-03-1992						
PT 85886 A ,B	01-11-1987						
WO 8802627 A1	21-04-1988						
US 4965273 A	23-10-1990						
US 4954507 A	04-09-1990						
YU 131088 A1	31-12-1988						
YU 186887 A1	31-12-1988						
ZA 8707471 A	05-04-1988						

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 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/4995 (2006.01)	A 6 1 K 31/4995
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 5/16 (2006.01)	A 6 1 P 5/16
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/08
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
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 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08

(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,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ロレンス・アルバート・ヴィンセント

アメリカ合衆国コネティカット州06340. グロトン. イースタンポイントロード. ファイザー
・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

(72)発明者 ブライアン・トマス・オニール

アメリカ合衆国コネティカット州06340. グロトン. イースタンポイントロード. ファイザー
・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

(72)発明者 ジョウサム・ウォズワース・コウ

アメリカ合衆国コネティカット州06340. グロトン. イースタンポイントロード. ファイザー

・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

F ターム(参考) 4C050 AA03 BB02 BB04 BB09 BB10 CC08 CC11 CC12 EE02 FF01
GG01 HH04
4C065 AA09 BB12 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK09 LL01 PP12
PP14 PP15 PP19
4C086 AA01 AA02 AA03 CB02 CB05 CB09 CB11 CB14 GA07 GA08
MA01 NA14 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18
ZA22 ZA38 ZA39 ZA42 ZA66 ZA68 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89
ZA94 ZB11 ZC06 ZC39 ZC55