

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4012068号

(P4012068)

(45) 発行日 平成19年11月21日(2007.11.21)

(24) 登録日 平成19年9月14日(2007.9.14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 211/34 (2006.01)

C O 7 D 211/34

C O 7 D 405/04 (2006.01)

C O 7 D 405/04

C O 7 D 405/06 (2006.01)

C O 7 D 405/06

C O 7 D 451/04 (2006.01)

C O 7 D 451/04

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

A 6 1 K 31/445

請求項の数 10 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-552905 (P2002-552905)
 (86) (22) 出願日 平成13年12月17日(2001.12.17)
 (65) 公表番号 特表2004-516313 (P2004-516313A)
 (43) 公表日 平成16年6月3日(2004.6.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/049063
 (87) 国際公開番号 W02002/051808
 (87) 国際公開日 平成14年7月4日(2002.7.4)
 審査請求日 平成16年12月8日(2004.12.8)
 (31) 優先権主張番号 60/257,853
 (32) 優先日 平成12年12月22日(2000.12.22)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 596129215
 シェーリング コーポレイション
 Schering Corporation
 アメリカ合衆国 ニュージャージー O 7
 O 3 3-O 5 3 O, ケニルワース, ギャロ
 ッピング ヒル ロード 2000
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

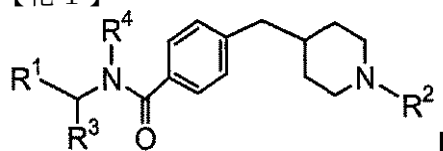
(54) 【発明の名称】 ムスカリンアンタゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造式

【化1】



を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステルもしくは溶媒化合物であって、ここで、

R¹ は、R⁵ - (C₃ - C₈) シクロアルキル、R⁵ - (C₃ - C₈) シクロアルキル - (C₁ - C₆) アルキル、R⁵ - アリール、R⁵ - アリール - (C₁ - C₆) アルキルまたは R⁵ - ヘテロアリールであり；

R² は、H、(C₁ - C₆) アルキル、R⁶ - (C₃ - C₈) シクロアルキル、R⁶ - (C₃ - C₈) シクロアルキル - (C₁ - C₆) アルキル、R⁶ - ヘテロシクロアルキル、R⁶ - (C₆ - C₁₀) 架橋シクロアルキルまたは R⁶ - 架橋ヘテロシクロアルキルであり；

R³ は、C₁ - C₆ アルキルまたは -CH₂OH であり；

R⁴ は、H または C₁ - C₆ アルキル であり；

R⁵ は、H、C₁ - C₆ アルキル、ハロゲン、-OH、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、

—CN、—CO₂R⁴、—CONHR⁴、—SO₂NHR⁴、—NH—SO₂R⁴ および —NHC(O)R⁴ からなる群より独立して選択された1～4個の置換基であり；そして R⁶ は、H、C₁—C₆ アルキル、ハロゲン、—OH、C₁—C₆ アルコキシ、CF₃、—NH₂、(C₁—C₆) アルキルアミノ、フェニル、C₁—C₂ アルキレンジオキシおよび (C₁—C₆) アルコキシカルボニルからなる群より独立して選択された1～4個の置換基である、

化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、エステルもしくは溶媒化合物。

【請求項2】

R¹ が、R⁵—フェニルまたはR⁵—シクロヘキシルである、請求項1に記載の化合物

10

【請求項3】

R⁵ が、H、ハロゲンまたはC₁—C₆ アルキルである、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R² が、R⁶—C₃—C₈ シクロアルキルである、請求項1に記載の化合物。

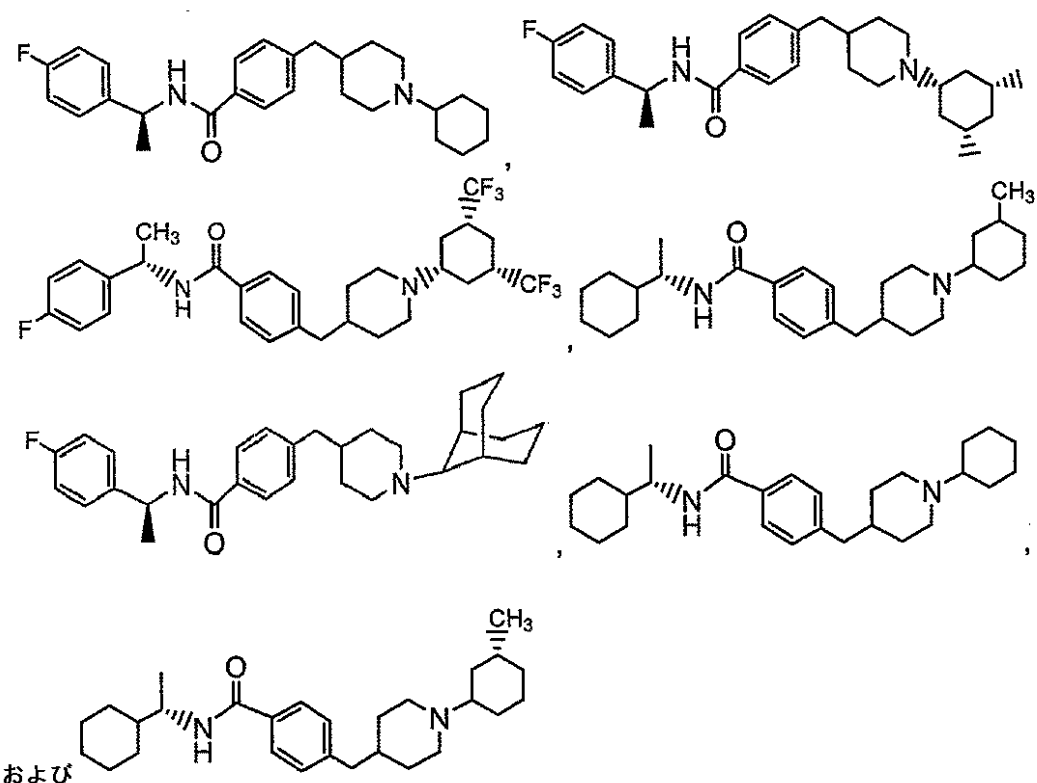
【請求項5】

R⁶ が、HまたはC₁—C₆ アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

以下：

【化2】



20

30

および

40

からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせて、治療有効量の請求項1に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項8】

認知疾患または神経変性疾患を処置するための医薬の調製のための、請求項1に記載の化合物の使用。

【請求項9】

認知疾患または神経変性疾患を処置するための医薬の調製のための、アセチルコリンエステラーゼインヒビターと組み合わせた、請求項1に記載の化合物の使用。

50

【請求項 10】

認知疾患または神経変性疾患を処置する際の使用のためのキットであって、単一のパッケージ中の別個の容器内に、組み合わせて使用するための薬学的化合物を含み、1つの容器内には請求項1に記載の化合物を、そして別個の容器内にはアセチルコリンエステラーゼインヒビターを含み、該化合物およびインヒビターは各々、薬学的に受容可能なキャリア中に存在し、そしてこれらの組み合わせ量は有効量である、キット。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

(発明の背景)

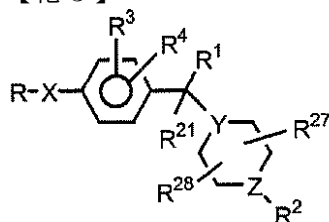
本発明は、認知障害の処置に有用な 1, 4-二置換ピペリジンのアミド誘導体、この化合物を含む薬学的組成物、この化合物を用いた処置方法、およびアセチルコリンエステラーゼインヒビターと組み合わせたこの化合物の使用に関する。

【 0 0 0 2 】

アルツハイマー病のような認知障害の処置に有用な、ピペリジン誘導体であるムスカリンアンタゴニストは、US 6,037,352号に開示されている。特に、US 6,037,352号は、以下の一般式

【 0 0 0 3 】

【化 3】



の化合物を開示し、ここで、とりわけ、YはCHであり；ZはNであり；Xは-NHCO-であり；Rは置換されたベンジルであり；R¹ およびR²⁻¹ は各々Hであり；R³、R⁴、R²⁻⁷ およびR²⁻⁸ は水素であり；そしてR² はシクロアルキルである。ベンゼン環がピリジニル環によって置換された同様の化合物が、US 6, 066, 636に開示されている。本発明の化合物は、US 6, 037, 352号およびUS 6, 066, 636号に対する選択発明を示す。

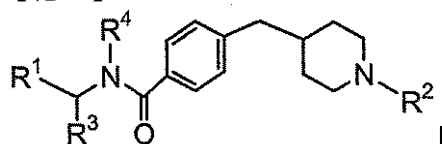
【 0 0 0 4 】

(発明の要旨)

本発明は、以下の構造式 I

【 0 0 0 5 】

【化 4】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステルもしくは溶媒化合物に関し、ここで

R¹ は、R⁵ - (C₃ - C₈) シクロアルキル、R⁵ - (C₃ - C₈) シクロアルキル - (C₁ - C₆) アルキル、R⁵ - アリール、R⁵ - アリール - (C₁ - C₆) アルキルまたは R⁵ - ヘテロアリールであり；

R² は、H、(C₁ - C₆) アルキル、R⁶ - (C₃ - C₈) シクロアルキル、R⁶ - (C₃ - C₈) シクロアルキル - (C₁ - C₆) アルキル、R⁶ - ヘテロシクロアルキル、R⁶ - (C₆ - C₁₀) 架橋シクロアルキルまたは R⁶ - 架橋ヘテロシクロアルキルであり；

R^3 は、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $-CH_2OH$ であり；

R^4 は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^5 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 CF_3 、 $-CN$ 、 $-CO_2 R^4$ 、 $-CONHR^4$ 、 $-SO_2 NHR^4$ 、 $-NH SO_2 R^4$ および $NHC(O) R^4$ からなる群より独立して選択された 1～4 個の置換基であり；そして R^6 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 CF_3 、 $-NH_2$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、フェニル、 $C_1 - C_2$ アルキレンジオキシおよび $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニルからなる群より独立して選択された 1～4 個の置換基である、

別の局面では、本発明は、薬学的に受容可能なキャリア中の、治療有効量の式 I の化合物を含む薬学的組成物に関する。本発明はまた、認知疾患または神経変性疾患の処置において、式 I の化合物または式 I の化合物を含む薬学的組成物を用いる方法であって、有効量の

10

【0006】

なお別の局面では、本発明は、認知疾患または神経変性疾患を処置するための方法であって、式 I の化合物とアセチルコリンエステラーゼインヒビターとの組み合わせの有効量を、このような処置を必要とする哺乳動物に投与する工程を包含する方法に関する。

【0007】

最後の局面では、本発明は、認知疾患または神経変性疾患を処置するためのキットであって、単一のパッケージ中の別個の容器内に、組み合わせて使用するための薬学的組成物を含み、1つの容器内には、薬学的に受容可能なキャリア中の式 I の化合物を、そして第二

20

【0008】

(詳細な説明)

上記の式 I を言及すると、好ましい化合物の 1つの群は、 R^1 が R^5 -フェニルまたは R^5 -シクロヘキシルである化合物の群である。 R^5 は好ましくは、H、ハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、より好ましくは H、F または $-CH_3$ である。

【0009】

好ましい化合物の別の群は、 R^2 が R^6 - $C_3 - C_8$ シクロアルキル、特に R^6 - $C_5 - C_7$ シクロアルキルである化合物の群である。 R^6 は好ましくは H または $C_1 - C_6$ アル

30

【0010】

R^3 は好ましくは $-CH_3$ であり、そして R_4 は好ましくは H である。

【0011】

US 6, 037, 352 号または US 6, 066, 636 号に具体的に開示された化合物と比較して、これらはいずれも、 R^3 部分を含まず、本発明の化合物は、より高い m 2 選択性を示す。

【0012】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキル」は、指定された数の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素鎖を表す。炭素原子の数が指定されていない場合（例えば、用語低級アルキルが用いられる場合）、1～6 個の炭素の鎖長が意図される。

40

【0013】

「シクロアルキル」は、3～8 個の炭素原子を有する飽和炭素環式環を表す。架橋シクロアルキルとは、環のうちの隣接していない 2つのメンバーが、 $C_1 - C_2$ アルキル鎖によって連結されているシクロアルキル環をいう。

【0014】

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、 $-O-$ 、 $-S-$ および $-NR^7-$ からなる群より独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を含み、ここで、 R^7 が H または $C_1 - C_6$ アルキルであり、そして環の残りのメンバーが炭素である、飽和した 4員環～7員環をいう。複素環式環が 1 より多くのヘテロ原子を含む場合、隣接する酸素原子、隣接する硫黄原子

50

または3つの連続したヘテロ原子が存在する環は形成されない。複素環式環の例は、テトラヒドロフラン、ピロリジン、テトラヒドロピラニル、ピペリジン、モルホリニル、チオモルホリニルおよびピペラジニルである。架橋ヘテロシクロアルキルとは、環のうちの2つの隣接していない炭素メンバーが、 $C_1 - C_2$ アルキル鎖によって連結されている、ヘテロシクロアルキル環をいう。

【0015】

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを表す。

【0016】

アリールは、フェニルまたはナフチルを表す。

【0017】

ヘテロアリールは、 $-O-$ 、 $-S-$ および $-N=$ からなる群より独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5員または6員の芳香族環であって、ただし、この環は、隣接する酸素原子および／または硫黄原子を含まない、芳香族環を意味する。ヘテロアリール基の例は、ピリジル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルおよびトリアゾリルである。全ての位置異性体（例えば、2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジル）が意図される。

【0018】

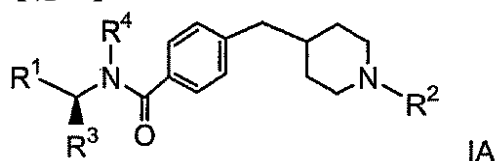
この構造式においてある変数（例えば、 R^5 ）が1回より多く出現する場合、1回より多く出現する各変数の正体は、その変数についての定義から独立して選択され得る。

【0019】

本発明の化合物は、少なくとも1つの不斉炭素原子（すなわち、 R^3 が結合している炭素）を有する。ジアステレオマー、鏡像異性体および回転異性体を含め、全ての異性体は、本発明の一部であることが意図される。本発明は、純粋形態および混合物（ラセミ混合物を含む）の両方の、d異性体およびl異性体を包含する。異性体は、光学的に純粋もしくは光学的に富化された出発物質を反応させること、または式Iの化合物の異性体を分離することのいずれかによって、従来技術を用いて調製され得る。本発明の化合物の好ましい立体化学を以下の式IAに示す：

【0020】

【化5】



式Iの化合物は、非溶媒化形態および溶媒化形態（水和形態を含む）で存在し得る。一般に、薬学的に受容可能な溶媒（例えば、水、エタノールなど）との溶媒化形態は、本発明の目的のために、非溶媒化形態と等価である。

【0021】

式Iの化合物は、有機酸および無機酸と薬学的に受容可能な塩を形成し得る。塩の形成に適切な酸の例は、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸ならびに当業者に周知の他の鉱酸およびカルボン酸である。塩は、従来の様式で、遊離塩基形態を、塩を生成するに充分な量の所望の酸と接触させることによって調製される。遊離塩基形態は、塩を適切な希塩基水溶液（例えば、希水酸化ナトリウム水溶液、希炭酸カリウム水溶液、希アンモニア水溶液または希重炭酸ナトリウム水溶液）で処理することによって再生され得る。遊離塩基形態は、特定の物理的特性（例えば、極性溶媒中での溶解度）において、それらのそれぞれの塩形態とはいくらか異なるが、これらの塩は、本発明の目的のためには、他の点では、それらのそれぞれの遊離塩基形態と等価である。

【0022】

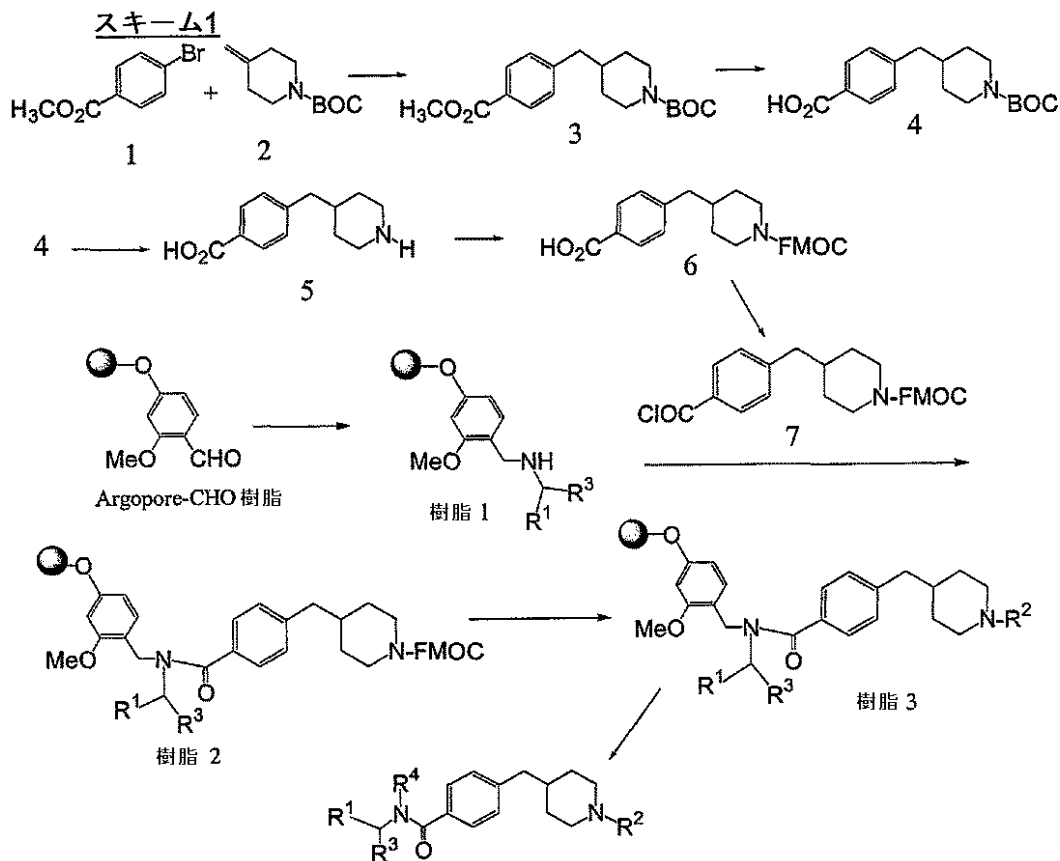
式 I の化合物は、当業者に周知の方法を用いて、例えば、本明細書中に参考として援用される US 6, 037, 352 号に開示される手順によって、または並行合成もしくはコンビナトリアルケミストリーによって、調製され得る。当業者は、他の手順が適用され得ること、およびこの手順が、式 I の範囲内の他の化合物を調製するために適切に改変され得ることを認識する。

【0023】

上記で定義されるとおりの式 I の化合物は、以下のスキーム 1 に示されるような固相合成手順を用いて調製され、ここで、Me はメチルであり、そして FMOC は 9-フルオレンメトキシカルボニルである。

【0024】

【化 6】



スキーム 1 における合成は、9-BBN とオレフィン（例えば、2）との反応、続いてアリールハライド（例えば、1）との鈴木カップリングによって達成されて、化合物 3 が得られ得る。エステル 3 の加水分解、その後の N-BOC の除去によってアミノ酸中間体 5 が提供され、アミノ酸中間体 5 は、FMOC-OSU での処理によって保護される。次いで、この生成物は、試薬（例えば、POCl₃ または塩化オキサリル）での処理によって酸塩化物 6 へと転換される。

【0025】

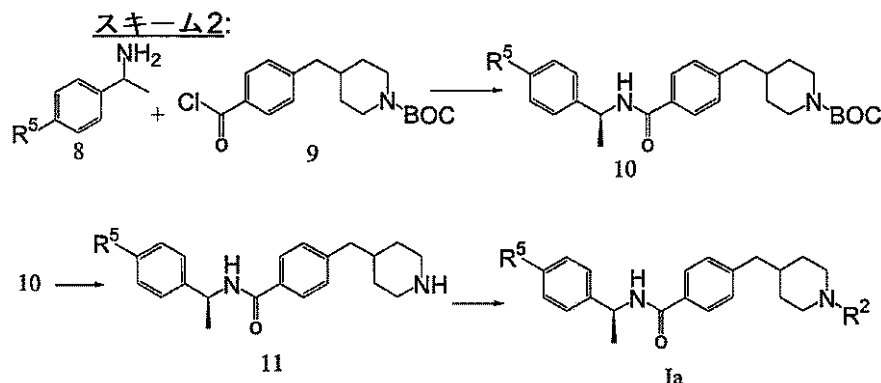
アミン ($R^1CHR^3NH_2$) は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムでの還元的アルキル化によって、樹脂に結合したアルデヒド（例えば、Argopore-MB-CHO 樹脂 (Argonaut Corporation, San Carlos, CA)）と反応させられる。活性化された酸（クロリド 7）での、樹脂に結合したアミン（樹脂 1）のその後のアシル化によって、樹脂 2 が得られる。N-FMOC 基の脱保護、その後のアルデヒドもしくはケトンでの還元的アルキル化によって、またはアルデヒドとの反応、その後の Grignard 試薬での処理によって、または適切なメシレートもしくはアルキルハライドとの反応によって、樹脂に結合した中間体が提供され、この中間体は、TFA での処理によって式 I の化合物を生じる。

【0026】

式 I の化合物はまた、従来の合成化学によって調製される。例えば、 R^1 が R^5 -フェニルであり、 R^3 が $-CH_3$ であり、そして R^4 が水素である、式 I a の化合物は、スキーム 2 に示すとおりに調製される：

【0027】

【化 7】



10

塩基（例えば、ピリジンまたはトリエチルアミン）の存在下での、アミン（例えば、8）と、活性化されたカルボン酸（例えば、酸塩化物 9）との反応によって、10 の型のアミドを生じる。酸（例えば、TFA または HCl）でのこれらの処理によって、化合物 11 を生じる。化合物 11 のピペリジン窒素は、還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム）の存在下でのアルデヒドもしくはケトンのいずれかでの還元的アルキル化によって、あるいはアルデヒドとの反応、続いて Grignard 試薬での処理によって誘導体化されて、Ia の型の化合物が得られる。なお別の方法は、塩基の存在下での、アミン 11 と、適切なメシレートまたはアルキルハライドとの反応を含む。

20

【0028】

式 7、式 8 および式 9 の出発物質は、還元的アルキル化またはアルキルハライドもしくはトシレートでのアルキル化を介して R^2 を導入するために用いられるケトンおよびアルデヒドと同様に、当該分野で公知であるか、または当該分野で周知の方法によって調製される。

30

【0029】

上記の反応には、必要であれば、または所望の場合、以下の工程のうちの 1 以上が続き得る：（a）このようにして生成された化合物からあらゆる保護基を除去する工程；（b）このようにして生成された化合物を、薬学的に受容可能な塩、エステルおよび／または溶媒化合物に転換する工程；（c）このようにして生成された式 I に従う化合物を、式 I に従う別の化合物に転換する工程、ならびに（d）式 I の化合物を単離する工程（式 I の立体異性体を分離する工程を含む）。

【0030】

上記の反応順序に基づいて、当業者は、式 I に従う任意の化合物を生成するために必要な出発物質を選択し得る。

40

【0031】

式 I の化合物は、選択的 m2 ムスカリンアンタゴニスト活性を示し、選択的 m2 ムスカリンアンタゴニスト活性は、認知障害および／またはその症状を処置するための薬学的活性と相関付けられている。認知障害の例は、アルツハイマー病および老人性痴呆であり、処置は、記憶および学習における改善をもたらす。

【0032】

式 I の化合物は、m1 および m2 のムスカリンアンタゴニスト活性を示すように設計された試験手順において薬理学的活性を提示する。以下は、試験手順の説明である。

【0033】

（ムスカリン結合活性）

50

目的の化合物は、クローニングされた、ヒトm1ムスカリンレセプターサブタイプ、ヒトm2ムスカリンレセプターサブタイプ、ヒトm3ムスカリンレセプターサブタイプ、ヒトm4ムスカリンレセプターサブタイプおよびヒトm5ムスカリンレセプターサブタイプへの結合を阻害するその能力について試験される。これらの研究におけるレセプターの供給源は、これらのレセプターサブタイプの各々を発現する、安定してトランスフェクトされたCHO細胞株由来の膜であった。増殖後、これらの細胞をペレット化し、続いて50容量の冷10mM Na/Kリン酸緩衝液(pH7.4)(緩衝液B)中でPolytroonを用いてホモジナイズした。ホモジネートを、40,000×gで20分間、4℃で遠心分離した。得られた上清を捨て、そしてペレットを、20mg湿組織/mlの最終濃度で緩衝液Bに再懸濁した。これらの膜を、以下に記載の結合アッセイにおいて利用するまで-80℃で保存した。

10

【0034】

クローニングされたヒトムスカリン性レセプターに対する結合を、³H-キヌクリジニルベンジレート(QNB)(Watsonら,1986)を用いて行った。手短に述べると、膜(それぞれ、m1、m2およびm4を含む膜についての約8μg、20μgおよび14μgのタンパク質アッセイ)を、³H-QNB(100pM~200pMの最終濃度)および漸増濃度の未標識薬物とともに、2mlの最終容量で、25℃で90分間インキュベートした。非特異的結合を、1μMアトロピンの存在下でアッセイした。インキュベーションを、Skatron濾過装置を用いたGF/Bガラス繊維フィルターでの真空濾過によって終了し、そしてフィルターを、冷10mM Na/Kリン酸緩衝液(pH7.4)で洗浄した。シンチレーションカクテルをフィルターに添加し、そしてバイアルを一晩インキュベートした。結合した放射性リガンドを、液体シンチレーションカウンター中で定量した(50%効率)。得られたデータを、IC₅₀値(すなわち、結合を50%阻害するために必要な化合物濃度)について、EBDAコンピュータプログラム(McPherson,1985)を用いて分析した。次いで、親和性の値(K_i)を、以下の式(ChengおよびPrusoff,1973)を用いて決定した：

20

【0035】

【数1】

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left[\frac{\text{放射性リガンドの濃度}}{\text{放射性リガンドの親和性}(K_D)} \right]}$$

30

それゆえ、K_iのより低い値は、より高い結合親和性を示す。

【0036】

m2レセプターを結合することについての化合物の選択性の程度を決定するために、m1レセプターについてのK_i値を、m2レセプターについてのK_i値によって除算した。より高い比は、m2ムスカリン性レセプターを結合することについて、より大きな選択性を示す。

【0037】

(マイクロ透析方法論)

40

以下の手順を用いて、化合物がm2アンタゴニストとして機能することを示す。

【0038】

(手術)これらの研究に関して、雄性Sprague-Dawleyラット(250g~350g)にペントバルビタールナトリウム(54mg/kg,ip)を用いて麻酔し、そしてKopf定位的装置に配置した。頭蓋を露出させ、そしてブregマに対して0.2mm後ろでかつ3.0mm横の点に硬膜を通る穿孔を開けた。これらの座標において、ガイドカニューレを、穿孔した開口部を通して硬膜の外縁部に配置し、2.5mmの深さまで垂直に下ろし、そして歯科セメントを用いて骨ネジに永続的に固定した。手術後、ラットにアンピシリン(40mg/kg,ip)を与え、そして改変したケージにおいて個々に飼育した。約3日間~7日間の回復期間を許容した後に、マイクロ透析(microd

50

analysis) 手順を行った。

【0039】

(マイクロ透析) インビボでのマイクロ透析を行うために用いた全ての装置および機器を、Bioanalytical Systems, Inc. (BAS) から入手した。マイクロ透析手順は、細い針状の灌流可能なプローブ (CMA/12、3 mm×0.5 mm) のガイドカニューレを通して、ガイドの末端を越えて、線条体において3 mmの深さまで挿入することを含んでいた。プローブを、チュービングを用いて、マイクロインジェクションポンプ (CMA/100) にあらかじめ連結した。ラットにカラーを付け、係留し、そしてプローブ挿入後に、寝わら材料ならびに食物および水へのアクセスを備えた、大きな明るいプレキシングラスボウルに入れた。プローブを、5.5 mM グルコース、0.2 mM L-アスコルベートおよび1 μM 臭化ネオスチグミンを含有する、pH 7.4 の、Ringer 緩衝液 (NaCl 147 mM; KCl 3.0 mM; CaCl₂ 1.2 mM; MgCl₂ 1.0 mM) を用いて2 μl/分で灌流した。安定なベースラインの読み取りを達成するために、マイクロ透析を、90分間進行させた後に、画分を収集した。画分 (20 μl) を、冷却コレクター (CMA/170または200) を用いて3時間にわたって10分間の間隔で得た。4~5個のベースライン画分を収集し、その後、試験すべき薬物または薬物の組合せをこの動物に投与した。収集が完了したら、各ラットを剖検して、プローブの位置の精度を決定した。

【0040】

(アセチルコリン (ACh) 分析) マイクロ透析物の収集サンプルにおけるAChの濃度を、HPLC/電気化学的検出を用いて決定した。サンプルを、ポリマー分析HPLCカラム (BAS, MF-6150) に自動注射 (Waters 712 Refrigerated Sample Processor) し、そして50 mM Na₂HPO₄ (pH 8.5) を用いて溶出させた。細菌の増殖を予防するために、Kathon CG 試薬 (0.005%) (BAS) を移動相に含有させた。次いで、分離されたAChおよびコリンを含有する、分析カラムからの溶離液を、カラム出口に取り付けた固定化酵素反応器カートリッジ (BAS, MF-6151) に直ちに通した。この反応器は、ポリマー骨格に共有結合された、アセチルコリンエステラーゼおよびコリンオキシダーゼの両方を含んでいた。AChおよびコリンに対するこれらの酵素の作用によって、過酸化水素の化学量論的収率が得られ、過酸化水素は、500 mV の作動電位の白金電極を備えたWaters 460 検出器を用いて電気化学的に検出された。データ獲得を、マイクロチャネルIEEEボードを備えたIBM Model 70 コンピュータを用いて実施した。ピークの積分および定量を、「Maxima」クロマトグラフィーソフトウェア (Waters Corporation) を用いて達成した。1サンプルあたりの総泳動時間は、1 ml/分の流速で11分間であった。アセチルコリンおよびコリンについての保持時間はそれぞれ、6.5分間および7.8分間であった。クロマトグラフィーの間の、検出器の感度における可能な変化についてモニタリングおよび収集するために、ACh標準を、各サンプルの列の、最初、真ん中および最後に含めた。

【0041】

AChレベルの上昇は、シナプス前のm2レセプター拮抗作用と一致する。

【0042】

(ミクロソーム安定性)

0.5 mg/ml の最終基質濃度の式 I の化合物およびそれぞれ0.18 nmol/ml、0.175 nmol/ml および0.25 nmol/ml の最終P450濃度のヒト、カニクイザルまたはラットの肝臓のミクロソームの溶液を、振盪水浴中の96ウェルマイクロタイタープレートにおいて0.1 M リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4) 中で、37 °Cで3分間インキュベートする。MgCl₂、グルコース-6-リン酸、NADPH およびグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼを含有する補因子溶液 (総インキュベーション容量/サンプルの半分) を各サンプルに添加し、そして総インキュベーション混合物を0分間および30分間インキュベートする (n=3のサンプルを各化合物についてインキ

10

20

30

40

50

ュベートする)。各時点の後、等容量の CH_3CN を添加する。ボルテックスすることによってサンプルを混合し、そしてプレートを3000rpmで20分間遠心分離する。上清を、適切な分析法を用いる液体クロマトグラフィー質量分析法(Liquid Chromatography Mass Spectrometry (LCMS))によって、親薬物および／または代謝産物について分析する。

【0043】

本発明の化合物について、以下の範囲のムスカリンアンタゴニスト活性が観察された：

m1：20nM～2000nM（好ましい化合物は200nM～1000nMの間である）；

m2：1nM～500nM（好ましい化合物は<50nM、より好ましくは<10nMである）。 10

【0044】

ミクロソーム安定性アッセイでは、実施例2の化合物によって、以下の結果（30分後に残った%）が得られた：ラットー79%；サルー80%；ヒトー80%。

【0045】

式Iの化合物とアセチルコリンエステラーゼインヒビターとの組み合わせに関する本発明の局面では、アセチルコリンエステラーゼインヒビターの例は、ドネペジル(donepezil)、ヘプチルフィゾスチグミン、タクリン、リバスチグミン(rivastigmine)およびガランタミン(galantamine)である。 20

【0046】

本発明によって記載される化合物から薬学的組成物を調製するために、不活性の薬学的に受容可能なキャリアは、固体または液体のいずれかであり得る。固体形態の調製物としては、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤が挙げられる。散剤および錠剤は、約5パーセント～約95パーセントの活性成分から構成され得る。適切な固体キャリア（例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖またはラクトース）は、当該分野で公知である。錠剤、散剤、カシェ剤およびカプセル剤は、経口投与に適した固体投薬形態として用いられ得る。薬学的に受容可能なキャリアおよび種々の組成物の製造方法の例は、A. Gennaro（編）、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, (1990), Mack Publishing Co., Easton, PAに見出され得る。 30

【0047】

液体形態の調製物としては、液剤、懸濁剤および乳剤が挙げられる。一例としては、非経口注射のための水溶液または水-プロピレングリコール溶液あるいは経口液剤、懸濁剤および乳剤のための甘味剤および混濁剤(opacifier)の添加が言及され得る。液体形態の調製物としてはまた、鼻腔内投与のための溶液が挙げられ得る。

【0048】

吸入に適したエアゾール調製物としては、液剤および散剤の形態の固体が挙げられ得、これらは、薬学的に受容可能なキャリア（例えば、不活性圧縮ガス、例えば、窒素）と組み合わせられ得る。

【0049】

使用直前に、経口投与または非経口投与のいずれかのための液体形態の調製物に変換されることが意図される固体形態の調製物もまた挙げられる。このような液体形態としては、液剤、懸濁剤および乳剤が挙げられる。 40

【0050】

本発明の化合物はまた、経皮的に送達され得る。経皮組成物は、クリーム剤、ローション剤、エアゾール剤および／または乳剤の形態を取り得、そしてこの目的のために当該分野で従来通り、マトリクス型またはレザバ型の経皮パッチ中に含まれ得る。

【0051】

好ましくは、化合物は経口投与される。

【0052】

好ましくは、薬学的調製物は、単位投薬量形態である。このような形態では、調製物は、適切な量（例えば、所望の目的を達成する有効量）の活性成分を含有する、適切な大きさにされた単位用量へとさらに分割される。

【0053】

調製物の単位用量における活性な化合物の量は、特定の適用に従って、約1mg～約100mg、好ましくは約1mg～約50mg、より好ましくは約1mg～約25mgに変動し得るかまたは調整され得る。

【0054】

用いられる実際の投薬量は、患者の必要要件および処置される状態の重篤度に依存して変動し得る。特定の状況について適切な投薬レジメンの決定は、当該分野の技術範囲内である。便宜のために、総日投薬量は、必要に応じて分割され得、そしてその日の間に少しずつ投与され得る。

10

【0055】

本発明の化合物および／またはその薬学的に受容可能な塩の量および頻度は、患者の年齢、状態および大きさ、ならびに処置される症状の重篤度のような要因を考慮する担当医の判断に従って調節される。経口投与のための、代表的な推奨される日投薬レジメンは、2回～4回に分けられた用量において、約1mg／日～約300mg／日、好ましくは1mg／日～50mg／日の範囲にわたり得る。

【0056】

認知障害を処置するために式Iの化合物をアセチルコリンエステラーゼインヒビターと組み合わせて用いる場合、これらの2つの活性成分は、同時もしくは順次、共投与（co-administer）され得るか、または薬学的に受容可能なキャリア中に式Iの化合物およびアセチルコリンエステラーゼインヒビターを含有する単一の薬学的組成物が投与され得る。成分の組み合わせは、従来の任意の経口投薬形態または非経口投薬形態（例えば、カプセル剤、錠剤、散剤、カシエ剤、懸濁剤、液剤、坐剤、鼻腔内スプレーなど）において、個々または一緒に投与され得る。アセチルコリンエステラーゼインヒビターの投薬量は、0.001mg／kg体重～100mg／kg体重の範囲にわたり得る。

20

【0057】

本明細書中に開示される発明は、以下の調製物および実施例によって例示される。これらの調製物および実施例は、本開示の範囲を限定するとは解釈されるべきではない。代替的な機構経路および類似の構造は、当業者に明らかであり得る。以下の用語は省略される：室温（rt）；9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン（9-BBN）；酢酸エチル（EtOAc）；トリフルオロ酢酸（TFA）；テトラヒドロフラン（THF）；ジメチルホルムアミド（DMF）；N-（9-フルオレニルメトキシカルボニル）-オキシスクシンイミド（FMOC-OSuc）；1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド（EDCl）；4-ジメチルアミノピリジン（DMAp）；ジエチルアゾカルボキシレート（DEAD）；およびジクロロエタン（EDC）。

30

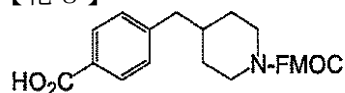
【0058】

（調製1）

【0059】

40

【化8】



上記のスキーム1を参照のこと。

【0060】

出発物質（2）（1g）と、9-BBN（10.2mlの0.5M THF溶液）とを混合し、N₂雰囲気下に置き、そして1時間にわたって加熱還流する。冷却した溶液に、4-ブromo安息香酸メチル（1.09g）、K₂CO₃（0.84g）、PdCl₂（dppf）（0.21g）、Ph₃As（0.155g）、DMF（7ml）および水（1.

50

1 ml) を添加し、そして 65 °C で 3 時間にわたって加熱する。反応混合物を氷水に注ぎ、EtOAc 中に抽出し、そして有機層をフラッシュクロマトグラフィー (Hex : EtOAc (90 : 10)) によって精製して、化合物 (3) (1.1 g) を得る。化合物 (3) (1.1 g) を CH₃OH (20 ml) 中に溶解し、そして LiOH (0.2 g) および水 (7.5 ml) を添加する。1 時間にわたって加熱還流した後、反応混合物を冷却し、CH₃OH を減圧下で除去し、そして混合物を HCl で酸性化する。濾過によって固体を収集し、そして減圧下で乾燥させて化合物 (4) を得る。(4) をジオキサン (35 ml) 中の 4 M HCl 中に溶解し、そして 1.5 時間にわたって攪拌する。エーテルを添加し、そして化合物 (5) (0.67 g) を濾過によって収集する。化合物 (5) (0.66 g) を水 (120 ml) およびジオキサン (40 ml) 中の Na₂CO₃ (0.6 g) の溶液に添加し、続いて FMOC-OSuc (0.87 g) およびジオキサン (10 ml) から調製された溶液を 0 °C で滴下する。rt で 2 時間後、ジオキサンを減圧下で除去し、そして混合物を HCl で酸性化する。固体を濾過によって収集し、そして減圧下で乾燥させて、化合物 (6) (0.93 g、LCMS 442.1 [M+H]) を得る。

【0061】

(調製 2)

上記のスキーム 1 を参照のこと。

【0062】

(工程 1 : 樹脂 1 の調製)

Argopore-MB-CHO 樹脂 (Argonaut Technologies, San Carlos, CA 94070) (10 g, 8.1 mmole) と EDC (45 ml) とを合わせ、5 分間振盪し、次いで 4-フルオロ- α -メチルベンジルアミン (5 g) を添加する。15 分間振盪後、NaBH(OAc)₃ (7.5 g) を添加し、そして振盪を rt で 20 時間にわたって続ける。反応混合物を 250 ml のフラスコに移し、そして CH₃OH (50 ml) を注意深く添加する。ガスの発生が止んだ後、溶媒を捨て、そして CH₃OH (50 ml) 中の樹脂を 2 N NH₄OH、CH₂Cl₂ (100 ml)、CH₃OH (100 ml) および CH₂Cl₂ (2 × 100 ml) で順番に洗浄する。樹脂を濾過によって収集し、そして減圧オープン中で 40 °C で乾燥させる。

【0063】

(工程 2 : 樹脂 2 の調製)

工程 1 からの樹脂 1 (2 g) を CH₂Cl₂ (10 ml) 中に懸濁し、DIPEA (1.5 ml) および酸塩化物 (7) の CH₂Cl₂ 溶液 (10 ml、0.27 M、rt での CH₂Cl₂ 中の塩化オキサリルとの反応によって対応する酸 (6) から調製) を添加する。rt で 24 時間にわたって振盪し、次いで濾過し、そして CH₂Cl₂、CH₃OH、THF、CH₃OH および CH₂Cl₂ で洗浄した後、減圧オープン中で 40 °C で一晩乾燥させる。

【0064】

(工程 3 : 樹脂 3 の調製)

工程 2 からの樹脂 2 を、DMF 中の 20 % ピペリジンで 20 分間にわたって処理する。反応混合物を濾過し、そしてこの手順をさらに 2 回繰り返す、次いで濾過し、そしてこの樹脂を THF、CH₂Cl₂、CH₃OH および CH₂Cl₂ で順次洗浄し、次いでこの樹脂を CH₂Cl₂ 中に再懸濁し、続いてシクロヘキサノン (20 当量) および NaBH(OAc)₃ (5 当量) を添加する。rt で 48 時間にわたって振盪し、次いで濾過し、そして CH₃OH、CH₂Cl₂、CH₃OH、THF および CH₂Cl₂ で順次洗浄して樹脂 3 を得る。

【0065】

(実施例 1 : 一般的手順)

調製 2 の工程 3 からの樹脂 3 を CH₂Cl₂ 中の 10 % TFA で 1 時間にわたって処理する。濾過し、そしてこの手順を繰り返す。有機層を合わせ、そして濃縮して式 I の化合物を得る。

10

20

30

40

50

【0066】

適切な $R^1 - CH(R^3) - NHR^4$ アミンおよび R^2 含有アルデヒド、 R^2 含有ケトン、 R^2 含有アルキルハライドまたは R^2 含有アルキルトシレートについてこの手順を用いて、表1に示す化合物を調製する。表1における化合物を、Sciex 100機器を用いる液体クロマトグラフィー試料分析法によって特徴付けた。流速は、C18カラム（ $3.3\text{ cm} \times 4.6\text{ mm}$ id、3ミクロン、Supelco製）および（0.05% TFAを含有する）水中の、10分間かけた5%～95%の CH_3CN 勾配を用いて、1 ml/分であった。保持時間（ R_t ）および実測質量（これは、 $M+H$ に対応する）を表1に列挙する。

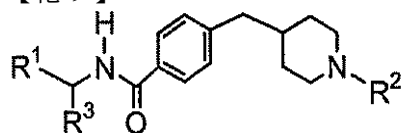
【0067】

10

調製した化合物は、以下の式を有する：

【0068】

【化9】

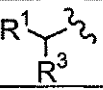
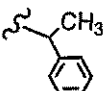
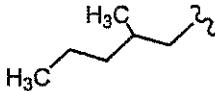
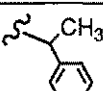
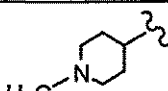
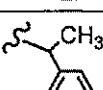
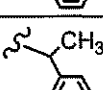
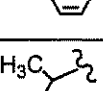
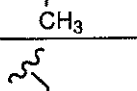
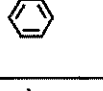
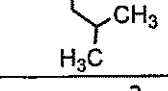
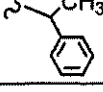
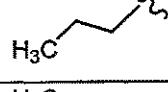
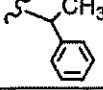
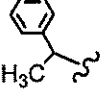
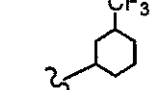
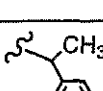
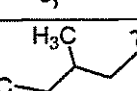
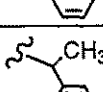


ここで、 $-CH(R^1)(R^3)$ および R^2 は、以下の表1において定義したとおりである：

【0069】

20

【表1】

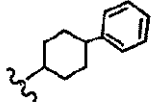
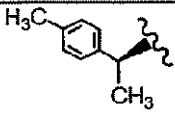
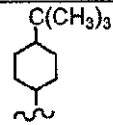
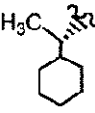
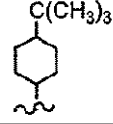
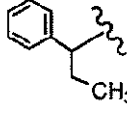
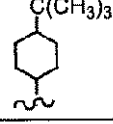
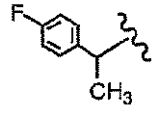
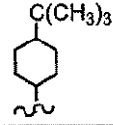
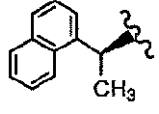
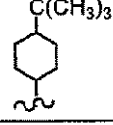
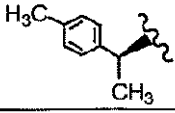
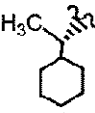
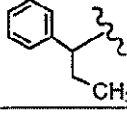
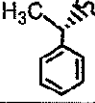
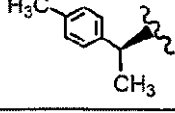
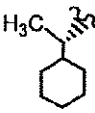
Ex.	R^1 	R^2	LCMS R_t	実測 質量
1-1			5.91	407.1
1-2			4.26	420.1
1-3			5.51	405.1
1-4			5.71	419.1
1-5			5.61	393.1
1-6			5.01	365.1
1-7			5.11	379.1
1-8			5.91	473.1
1-9			5.41	393.1
1-10			5.86	419.1
1-11			4.76	407.1

10

20

30

(表 1 の続き)

1-12			6.41	481.1
1-13			5.31	475.1
1-14			5.86	467.1
1-15			5.36	475.1
1-16			5.26	479.1
1-17			5.71	511.1
1-18			3.76	365.1
1-19			3.76	357.1
1-20			3.71	365.1
1-21			4.11	377.1
1-22			2.5	420.1
1-23			2.65	412.1

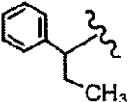
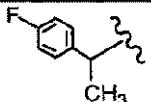
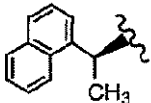
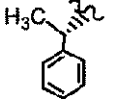
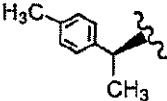
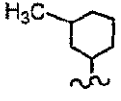
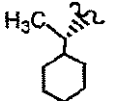
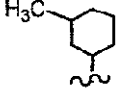
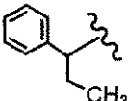
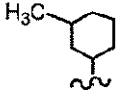
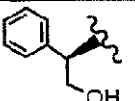
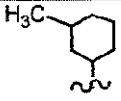
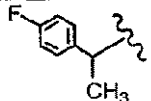
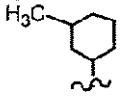
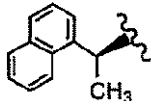
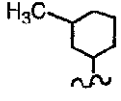
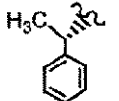
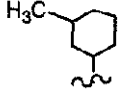
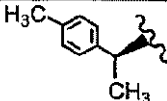
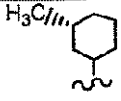
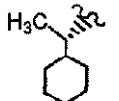
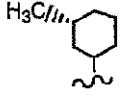
10

20

30

40

(表 1 の続き)

1-24			2.45	420.1
1-25			2.4	424.1
1-26			2.75	456.1
1-27			2.3	406.1
1-28			4.56	433.1
1-29			5.01	425.1
1-30			4.46	433.1
1-31			5.16	531.1
1-32			4.31	437.1
1-33			4.96	469.1
1-34			4.21	419.1
1-35			4.61	433.1
1-36			5.01	425.1

10

20

30

40

(表 1 の続き)

1-37			4.56	433.1
1-38			3.76	435.1
1-39			4.36	437.1
1-40			4.86	469.1
1-41			4.26	419.1
1-42			3.56	421.1
1-43			3.36	413.1
1-44			3.1	421.1
1-45			4.21	519.1
1-46			2.9	425.1
1-47			4.16	457.1
1-48			2.85	407.1
1-49			4.36	419.1

10

20

30

40

(表 1 の続き)

1-50			4.61	411.1
1-51			4.21	419.1
1-52			3.96	423.1
1-53			4.81	455.1
1-54			4.41	405.1
1-55			4.11	405.1
1-56			4.46	397.1
1-57			4.01	405.1
1-58			4.76	503.1
1-59			5.56	409.1
1-60			6.26	441.1
1-61			5.36	391.1
1-62			4.91	426.1

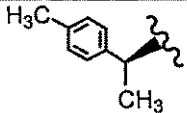
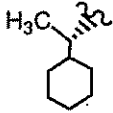
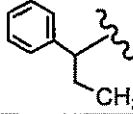
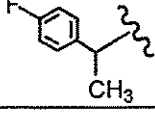
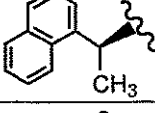
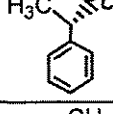
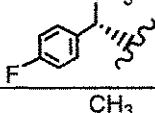
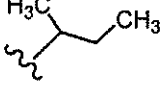
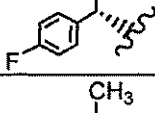
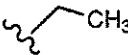
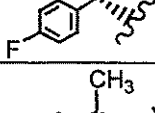
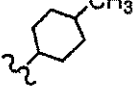
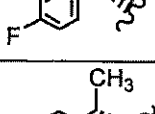
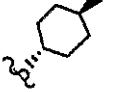
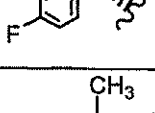
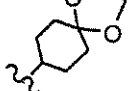
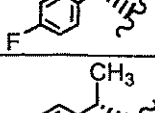
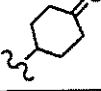
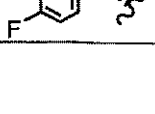
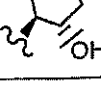
10

20

30

40

(表 1 の続き)

1-63		H	5.21	337.1
1-64		H	5.51	329.1
1-65		H	5.11	337.1
1-66		H	4.86	341.1
1-67		H	5.66	373.1
1-68		H	4.51	323.1
1-69			6.91	451.1
1-70			5.66	369.1
1-71			6.61	437.1
1-72			5.06	439.1
1-73			5.06	482.1
1-74			5.16	437.1
1-75			6.11	439.1

10

20

30

40

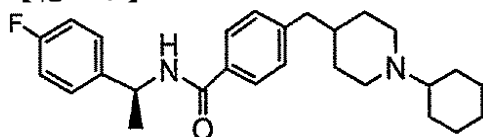
(表1の続き)

1-76			5.91	439.1
1-77			5.66	441.1
1-78		H	5.06	437.1
1-79			5.16	383.1
1-80			7.16	479.1
1-81			6.06	449.1
1-82			6.16	411.1
1-83			4.71	464.1
1-84			4.01	491.1

(実施例2)

【0070】

【化10】



(工程1: (R)-p-フルオロ-α-メチルベンジルアルコール)

N₂ 下の無水THF中のp-フルオロアセトフェノン(13.8g、0.1mol)および(S)-3,3-ジフェニル-1-メチルテトラヒドロ-3H-ピロロ-[1,2-c][1,3,2]オキサアザボロール(トルエン中の2M溶液30ml)の冷却した溶液(0℃)(400ml)に、ボランジメチルスルフィド(14ml、0.14mol)を添加した。この溶液を0℃で30分間にわたって攪拌し、次いでCH₃OH(50ml)を添加し、続いて1M HCl、水、飽和NaHCO₃で洗浄し、そして無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒をエバポレートして、13.5gの(R)-p-フルオロ-α-メチルベンジルアルコールを得た。

分析データ: ¹H NMR(CDCl₃)、δ7.35(d, 2H)、δ7.1(t, 2H)、δ4.9(q, 1H)、δ1.45(d, 3H)。

HPLC: (Chiralpak ASカラム、ヘキサン中10%イソプロパノール、流

10

20

30

40

50

速1ml/分) 5.68分、R異性体98%; 6.10分、S異性体2%。

【0071】

(工程2: (S)-p-フルオロ- α -メチルベンジルアジド)

トルエン(300ml)中の工程1の生成物(23.5g、0.168mol)の冷却した溶液(-15℃)に、ジフェニルホスホリルアジド(55.4g、0.395mol)を添加し、続いてDBU(30.4ml、0.2mol)を添加した。一晩攪拌後、得られた二相溶液を500mlの1N HCl中に注いだ。水層をトルエンで抽出し、そして合わせた有機層を水、1N HClで洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒の除去後、25gの粗製生成物を得て、そしてさらなる精製を行わずに次の工程を実施した。

10

【0072】

(工程3: (S)-p-フルオロ- α -メチルベンジルアミン)

工程2の粗製生成物(1.2g、7.3mmol)、濃HCl(50ml CH₃OH中1ml)およびPd/C(10% w/w)(140mg)の混合物を、60psiで4時間にわたって水素添加した。溶媒の除去後、残渣を20mlの水に再度溶解し、そしてエーテルで洗浄した。次いで、水層をpH11まで塩基性化し、そしてエーテルで抽出した。エーテル溶液を乾燥させ、そして溶媒をエバポレートして1.1gの(S)-p-フルオロ- α -メチルベンジルアミンを得た。

分析データ: ¹H NMR(CDCl₃)、 δ 7.3(dd, 2H)、 δ 7.05(t, 2H)、 δ 4.8(q, 1H)、 δ 1.5(d, 3H)。

20

HPLC: (Chiralpak CR(+))カラム、水中の過塩素酸(pH1.5)、流速1ml/分) 31.8分、S異性体97.5%; 43.2分、R異性体2.5%。

【0073】

(工程4: N-[1-(S)-p-フルオロフェネチル]-4-(4'-ピペリジニルメチル)ベンズアミド)

CH₂Cl₂中の工程3の生成物(4.8g、34.5mmol)、4-(N-Boc-ピペリジニルメチル)-安息香酸(10g、31.3mmol)およびDMAP(0.38g、3.1mmol)の溶液にEDCl塩酸塩(6.1g、34.4mmol)を添加し、そして最終溶液を2時間にわたって攪拌した後に、0.5N HClでクエンチした。混合物をCH₂Cl₂で抽出し、そして水で洗浄した。溶媒の除去後、残渣をTFA(10ml)中に30分間溶解させた。酸の除去後、残渣をクロマトグラフィーにかけて、10.2gの所望の生成物を得た。

30

分析データ: ¹H NMR(CD₃OD)、 δ 7.76(d, 2H)、 δ 7.40(dd, 2H)、 δ 7.25(dd, 2H)、 δ 7.05(t, 2H)、 δ 5.2(q, 1H)、 δ 2.95(m, 2H)、 δ 2.59(m, 2H)、 δ 2.5(m, 2H)、 δ 1.65(m, 1H)、 δ 1.6(m, 2H)、 δ 1.55(d, 3H)、 δ 1.95(m, 2H)。

【0074】

(工程5)

DCE(250ml)中の工程4の生成物(7.5g、22mmol)溶液に、シクロヘキサノン(3.24g、33mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(7.01g、33mmol)を添加した。最終的な混合物を一晩攪拌した後、これを1N HClに注ぎ、そしてこの溶液をエーテルで洗浄した。水層をNaOHでpH11まで塩基性化し、そしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を乾燥させ、溶媒をエバポレートし、そして残渣をクロマトグラフィーにかけて8.5gの表題化合物を得た。

40

【0075】

【数2】

分析データ: ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.668(d,2H), δ 7.354(q,2H), δ 7.186(d,2H), δ 7.028(t,2H), δ 5.309(m,1H), δ 2.858(d,2H), δ 2.565(d,2H), δ 2.231(m,1H), δ 2.105(td,2H), δ 1.86-1.75(m,4H), δ 1.614(m,2H), δ 1.58(d,3H), δ 1.56-1.42(m,3H), δ 1.32-1.02(m,6H).

 $[\alpha]_{D/20} 19.8 (\text{MeOH 中}).$

C^{13} (CDCl₃) δ 167.4, 164.2, 161.7, 145.9, 140.0, 132.9, 130.3, 128.9, 128.8, 127.8, 116.6, 116.4, 65.1, 50.4, 49.7, 44.4, 39.5, 33.9, 30.1, 27.6, 27.4, 23.1

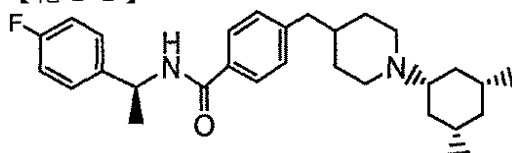
ES-LCMS, 6.36 分 , LC 面積 100%, M+1, 423.

融点 (HCl 盐): 234-235 °C.

(实施例 3)

【 0 0 7 6 】

【化 1 1】



4-メチル-2-ペンタノン (5 ml) 中の t, t-3, 5-ジメチルシクロヘキシル-p-トルエンスルホネート (1.35 g、4.61 mmol) の溶液に、実施例2の工程4の生成物 (0.522 g、1.537 mmol) および Na_2CO_3 (3.26 g、30.74 mmol) を添加し、そして混合物を一晩還流した。最終反応混合物を濾過し、そして固体を CH_2Cl_2 で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、そして残渣を、 CH_3OH 中の 5% v/v の 2M NH_3 と CH_2Cl_2 との混合物を用いてクロマトグラフィーにかけて、420 mg の表題化合物を得た。

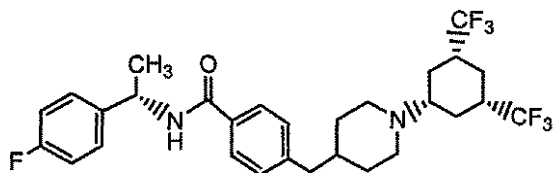
分析データ： ^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.75 (d, 2H)、 δ 7.40 (q, 2H)、 δ 7.248 (d, 2H)、 δ 7.046 (t, 2H)、 δ 5.217 (q, 1H)、 δ 2.918 (d, 2H)、2.597 (d, 2H)、 δ 2.408 (tt, 1H)、 δ 2.241 (t, 2H)、 δ 1.835 (d, 2H)、 δ 1.7–1.57 (m, 3H)、 δ 1.542 (d, 3H)、 δ 1.5–1.22 (m, 6H)、 δ 0.92 (d, 6H)、 δ 0.835 (q, 1H)、 δ 0.498 (q, 1H)。

【 0 0 7 7 】

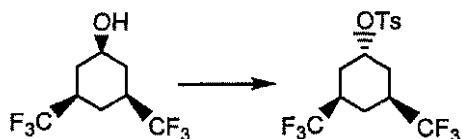
(实施例 4)

【 0 0 7 8 】

【化 1 2】



工程 1:



無水ベンゼン（8 ml）中の c ， $c-3$ ，5-ビス-トリフルオロメチルシクロヘキサノール（0.2 g、0.85 mmol）の溶液に、トリフェニルホスフィン（0.33 g、1.27 mmol）を添加し、続いて DEAD（0.22 g、1.27 mmol）を添加した。この溶液を rt で 5 分間にわたって攪拌し、その後メチルトシレート（0.236 g、1.27 mmol）を添加した。反応物を rt で 72 時間にわたって攪拌した後、こ

れをエーテル（80 ml）で希釈し、水、1 N HCl、水および飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、そして無水 MgSO₄ で乾燥させた。有機溶媒をエバポレートし、そして残渣をシリカゲルカラム中のクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン中の 10% EtOAc で溶出させて、0.28 g の所望のトシレートを得た（85% の収率）。¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.8 (d, 2H)、δ 7.4 (d, 2H)、δ 5.0 (b, 1H)、δ 2.5 (m, 2H)、δ 2.45 (s, 3H)、δ 2.18 (m, 3H)、δ 1.45 (m, 2H)、δ 1.35 (m, 1H)。

【0079】

（工程 2）

実施例 3 についてと同じ手順に従って、そして工程 1 からのトシレートを用いて、表題化合物を調製した。 10

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.65 (d, 2H)、δ 7.35 (m, 2H)、δ 7.2 (d, 2H)、δ 7.0 (m, 2H)、δ 5.3 (m, 1H)、δ 2.8 (m, 2H)、δ 2.6 (d, 2H)、δ 2.45 (m, 1H)、δ 2.05–2.25 (m, 6H)、δ 1.45–1.8 (m, 4H)、δ 1.6 (d, 3H)、δ 1.2–1.4 (m, 5H)。ES-LCMS、Rt 6.11 分、実測質量、559 (M+H)。

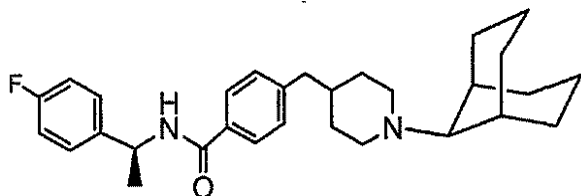
【0080】

（実施例 5）

【0081】

【化 13】

20



DCE（75 ml）中の実施例 2 の工程 4（2.46 g、7.2 mmol）の生成物の溶液に、ビスクロ [3, 3, 1] ノナン-9-オン（1.0 g、7.2 mmol）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（3.24 g、14 mmol）を添加した。最終混合物を一晩攪拌した後、溶媒をエバポレートし、そして残渣をクロマトグラフィーにかけて、0.640 g の表題化合物を得た。 30

分析データ：¹H NMR (CD₃OD) : δ 7.675 (d, 2H)、δ 7.360 (q, 2H)、δ 7.194 (d, 2H)、δ 7.027 (t, 2H)、δ 5.309 (m, 1H)、δ 3.07 (d, 2H)、δ 2.56 (d, 2H)、δ 2.00–1.66 (m, 11H)、δ 1.58 (d, 3H)、δ 1.54–1.43 (m, 7H)、δ 1.33–1.23 (m, 4H)。

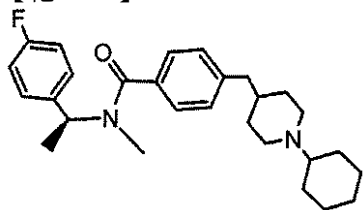
【0082】

（実施例 6）

【0083】

【化 14】

40



N₂ 下で、NaH（57.6 mg、2.4 mmol）を DMF 中に懸濁し、続いて実施例 2 において調製した化合物（100 mg、0.24 mmol）の DMF 溶液を攪拌しながら添加した。30 分後、CH₃I（0.017 ml、0.264 mmol）を添加し、そして混合物を 40 時間にわたって攪拌した。混合物を氷 H₂O 浴中に注ぎ、沈澱物を濾過 50

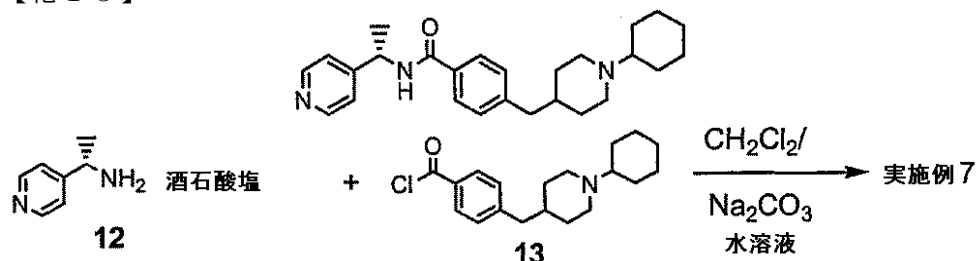
により収集し、そして固体を水で洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、100mgの表題化合物を得た。LCMS: Ret 6.81分間、実測質量437 (M+H)。

【0084】

(実施例7)

【0085】

【化15】



10

1:1の H_2O /飽和 Na_2CO_3 (10ml)の混合物中の12 (0.91mmol)の溶液に、激しく攪拌しながら CH_2Cl_2 (2ml)溶液中の13 (2mmol)を添加した。1時間後、有機層を分離し、そして水層を CH_2Cl_2 で3回洗浄した。合わせた有機溶液を飽和 Na_2CO_3 およびブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒の除去後、残渣を半分取HPLCカラムに通して、 CH_2Cl_2 中の2% (v/v) 7N NH_3 (CH_3OH 中)で溶出させて精製して、140mgの所望の生成物を得た。

20

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.55, d, 2H; δ 7.7, d, 2H; δ 7.26, d, 2H; δ 7.20, d, 2H; δ 6.45, d, 1H; δ 5.3, m, 1H; δ 2.85, m, 2H; δ 2.58, d, 2H; δ 2.25, m, 1H; δ 2.1, m, 2H; δ 1.7-1.9, m, 4H; δ 1.4-1.65, m, 7H; δ 1.0-1.35, m, 6H。

LCMS: C18逆相カラム、10分間の CH_3CN /水の5%-95%勾配、Ret. Time 3.58分間、obs. M+1 406。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/46 (2006.01)		A 6 1 K 31/46
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 マックキットリック, ブライアン エイ.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 7 6, ニュー バーノン, ミルブルック ロード
(番地なし)

(72)発明者 グオ, グイファ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 3 6, プレインズボロ, ドッグウッド ドライブ
4 4

(72)発明者 ツー, ザオニン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 2 0, イースト ウィンドソー, ストーンヘッジ
ドライブ 3 4

(72)発明者 イ, ユアンザン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 3 0, イセリン, ギル レーン 5 2 アパート
メント 2 シー

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特開平04-312572 (JP, A)
特表平11-501014 (JP, A)
特表2000-501117 (JP, A)
米国特許第06066636 (US, A)
欧州特許出願公開第00976722 (EP, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)