

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-516200

(P2007-516200A)

(43) 公表日 平成19年6月21日(2007.6.21)

| | | |
|-------------------------------------|----------------------|-------------|
| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| C O 7 D 498/20 (2006.01) | C O 7 D 498/20 C S P | 2 G O 4 5 |
| A 6 1 K 31/438 (2006.01) | A 6 1 K 31/438 | 4 C O 7 2 |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 | 4 C O 8 6 |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01) | A 6 1 P 25/28 | |
| A 6 1 P 25/16 (2006.01) | A 6 1 P 25/16 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 64 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|-------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2006-518343 (P2006-518343) | (71) 出願人 | 391008951 |
| (86) (22) 出願日 | 平成16年7月6日 (2004.7.6) | | アストラゼネカ・アクチエボラーグ |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成18年3月1日 (2006.3.1) | | ASTRAZENECA AKTIEBO |
| (86) 国際出願番号 | PCT/GB2004/002904 | | LAG |
| (87) 国際公開番号 | W02005/005435 | | スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ |
| (87) 国際公開日 | 平成17年1月20日 (2005.1.20) | | ーデルテイエ |
| (31) 優先権主張番号 | 60/485, 523 | (74) 代理人 | 100091731 |
| (32) 優先日 | 平成15年7月8日 (2003.7.8) | | 弁理士 高木 千嘉 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | (74) 代理人 | 100127926 |
| | | | 弁理士 結田 純次 |
| | | (74) 代理人 | 100105290 |
| | | | 弁理士 三輪 昭次 |

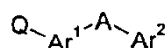
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 α 7ニコチン性アセチルコリン受容体に親和性を有するスピロ [1-アザピシクロ [2, 2, 2] オクタン-3, 5'-オキサゾリジン] -2'-オン誘導体

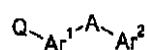
(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の Ar^1 、A 及び Ar^2 が本明細書に定義されている化合物及び薬学的に許容されるその塩、それらを含む医薬組成物及び製剤、病気又は状態を治療するための単独或いは他の治療活性がある化合物又は物質と併用したそれらの使用方法、それらの製造に使用されるプロセス及び中間体、治療用医薬としてのそれらの使用、医薬製造におけるそれらの使用及び診断並びに分析用のそれらの使用、を提供する。

【化1】



(I)



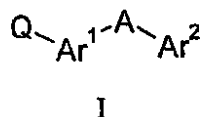
(II)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】

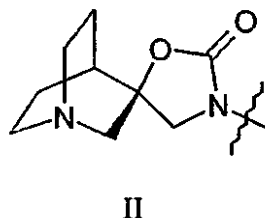


の化合物及び薬学的に許容されるその塩。

上記式中、Q は式 II :

10

【化 2】



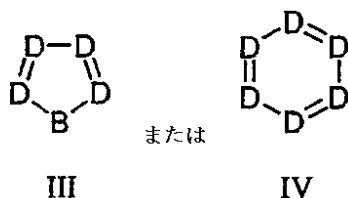
の部分であり ;

- A - は、- O -、- S - 又は - NR¹ から選択されるか、又は、Ar¹ と Ar² を直接連結する結合であり ;

20

Ar¹ は式 III 又は IV :

【化 3】



から選択され、ここで、B は、O、S 又は NR¹ であり ;

30

R¹ は、各々独立に水素又は R³ から選択され ;

D は、各々独立に N 又は CR² から選択され、但し、D の 2 個より多くは N ではなく ;

R² は、各々独立に水素、R³、- C₂ - C₆アルケニル、- C₂ - C₆アルキニル、ハロゲン、- CN、- NO₂、- C(O)R⁴、- S(O)_nR⁵、- NR⁶R⁷、- OR⁸、Q 又は結合から選択され、但し、R² の 1 個は Q であり、また 1 個は Ar¹ から A へ、若しくは - A - が結合の場合は、Ar² へ連結する結合であり ;

R³ は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状の C₁ - C₆アルキル基から選択され、又は 5 個以下のハロゲン原子で置換された、及び C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、- CN、- C(O)R⁴、- S(O)_nR⁵、- NR⁶R⁷ 又は - OR⁸ から選択される 2 個以下の置換基で置換された、直鎖状、分枝鎖状又は環状の C₁ - C₆アルキル基から選択され ;

40

R⁴ は、各々独立に水素、R⁹、- NR¹⁰R¹¹ 又は - OR⁸ から選択され ;

R⁵ は、各々独立に水素、R⁹ 又は - NR¹⁰R¹¹ から選択され ;

R⁶ 及び R⁷ は、各々独立に水素、R⁹、- C(O)R⁴ 又は - S(O)_nR⁵ から選択され、又はいずれかの - NR⁶R⁷ において一緒になって (CH₂)_pG(CH₂)_q であり、ここで、G は O、S、NR⁸ 又は結合であり ;

R⁸ は、水素又は R⁹ から選択され ;

R⁹ は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状の C₁ - C₆アルキル基から選択され、又は 5 個以下のハロゲン原子で置換された、及び C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、- CN、- NR¹⁰R¹¹、- OR¹² から選択される 1 個以下の置換基で置換された、直鎖状

50

、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され；

R^{10} 及び R^{11} は、各々独立に水素、 R^{12} 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{12}$ から選択され、又はいずれかの $-NR^{10}R^{11}$ において一緒になって $(CH_2)_pJ(CH_2)_q$ であり、ここで、 J は O 、 S 、 NH 、 NR^{12} 又は結合であり；

R^{12} は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され、又は 5 個以下のハロゲン原子で置換された直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され；

Ar^2 は、0 ~ 2 個の窒素原子、0 ~ 1 個の酸素原子、及び 0 ~ 1 個の硫黄原子を含む、無置換の 5 又は 6 員環の芳香族環又はヘテロ芳香族環から選択され、又は 0 ~ 3 個の窒素原子、0 ~ 1 個の酸素原子、及び 0 ~ 1 個の硫黄原子を含む、8、9 又は 10 員環の縮合芳香族環系又は縮合ヘテロ芳香族環系から選択され、又は 0 ~ 2 個の窒素原子、0 ~ 1 個の酸素原子、及び 0 ~ 1 個の硫黄原子を含む、5 又は 6 員環の芳香族環又はヘテロ芳香族環から選択され、又は 0 ~ 3 個の窒素原子、0 ~ 1 個の酸素原子、及び 0 ~ 1 個の硫黄原子を含む、8、9 又は 10 員環の縮合芳香族環系又は縮合ヘテロ芳香族環系から選択され、ここで、該 Ar^2 部分は、それぞれ、 R^3 、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ から選択された 1 個から 3 個の置換基を有してもよく；

n は、各々 0、1 又は 2 であり；

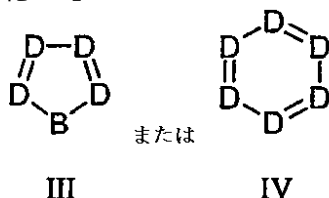
p は、各々 2、3 又は 4 であり；

q は、各々 0、1 又は 2 である。

【請求項 2】

Ar^1 は、式 III 又は IV：

【化 4】



から選択され；

B は、 O 、 S 又は NR^1 であり；

R^1 は、各々独立に水素又は R^3 から選択され；

D は、各々独立に N 又は CR^2 から選択され、但し、 D の 2 個は N であり；

R^2 は、各々独立に水素、 R^3 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 Q 又は結合から選択され、但し、 R^2 の 1 個は Q であり、また 1 個は Ar^1 から A への、若しくは $-A-$ が結合の場合は、 Ar^2 へ連結する結合であり；

R^3 は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基であり、又は 5 個以下のハロゲン原子で置換された、及び $-CN$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 又は $-OR^8$ から選択された 2 個以下の置換基で置換された直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基であり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、各々独立に水素又は R^9 から選択され；

R^9 は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され、又は 5 個以下のハロゲン原子で置換された、及び $-CN$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{12}$ から選択される 1 個以下の置換基で置換された、直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され；

R^{10} 及び R^{11} は、各々独立に水素であり；

R^{12} は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され、又は 5 個以下のハロゲン原子で置換された直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され；

- A - は、- O -、- S - 又は - N R¹ から選択され、又は A r¹ と A r² を直接連結する結合であり；

A r² は、無置換の、フェニル；2 - ピリジル、3 - ピリジル又は4 - ピリジル；2 - ピリミジル、4 - ピリミジル又は5 - ピリミジル；2 - ピラジニル又は3 - ピラジニル；2 - フリル又は3 - フリル；2 - チオフェニル又は3 - チオフェニル；1 - ピロリル、2 - ピロリル又は3 - ピロリル；2 - キナゾリル、4 - キナゾリル又は5 - キナゾリル；2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル又は5 - オキサゾリル；2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル又は5 - イミダゾリル；1 - ナフチル又は2 - ナフチル；2 - キノリル、3 - キノリル、4 - キノリル、5 - キノリル、6 - キノリル、7 - キノリル又は8 - キノリル；1 - イソキノリル、3 - イソキノリル、4 - イソキノリル、5 - イソキノリル、6 - イソキノリル、7 - イソキノリル又は8 - イソキノリル；2 - ベンゾフラニル、3 - ベンゾフラニル、4 - ベンゾフラニル、5 - ベンゾフラニル、6 - ベンゾフラニル又は7 - ベンゾフラニル；2 - ベンゾ[b]チオフェニル、3 - ベンゾ[b]チオフェニル、4 - ベンゾ[b]チオフェニル、5 - ベンゾ[b]チオフェニル、6 - ベンゾ[b]チオフェニル又は7 - ベンゾ[b]チオフェニル；2 - インドリル、3 - インドリル、4 - インドリル、5 - インドリル、6 - インドリル又は7 - インドリル；2 - ベンゾオキサゾリル、4 - ベンゾオキサゾリル、5 - ベンゾオキサゾリル、6 - ベンゾオキサゾリル又は7 - ベンゾオキサゾリル；2 - ベンゾチアゾリル、4 - ベンゾチアゾリル、5 - ベンゾチアゾリル、6 - ベンゾチアゾリル又は7 - ベンゾチアゾリルから選択され；又は、R³、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、ハロゲン、- C N、- N O₂、- C (O) R⁴、- S (O)_n R⁵、- N R⁶ R⁷、- O R⁸ から選択される1 ~ 3個の置換基で置換された上記のいずれかのA r²部分から選択され；

n は、各々0、1又は2である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R²の1個はQであり、また1個はA r¹からAへ連結する結合であり、その他は水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Q及び- A - A r²がA r¹上で互いに1, 3 - 位の関係にある、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

- A - がA r¹とA r²を直接連結する結合である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

A r¹が式IIIの部分である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

A r¹がフラン環又はチオフェン環から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

A r¹が式IIIの部分であり、そしてBがO又はSから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

A r¹が式IIIの部分であり、そしてBがSである、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

A r¹が式IIIの部分であり、そしてDがC R²であり、ここで、R²の1個はQであり、または1個はA r¹とAを連結する結合であり、その他は水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

R³は、

メチル、エチル、

直鎖状、環状又は分枝鎖状のプロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシル、

エテニル、又は1 - プロベニル、2 - プロベニル若しくは3 - プロベニル、

10

20

30

40

50

直鎖状、分枝鎖状又は環状のブテニル、ペンテニル又はヘキセニル、
エチニル又はプロピニル、

クロロ、ブロモ、フルオロ又はヨード、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 又は $-OR^8$
から選択され；

R^4 は、各々独立に水素、 R^9 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^8$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、メトキシエチル又はトリフルオロメトキシエチルから選択され；

R^5 は、各々独立に水素、 R^9 又は $-NR^{10}R^{11}$ から選択され；

R^6 及び R^7 は、各々独立に水素、 R^9 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ から選択され、
又はいずれかの $-NR^6R^7$ において一緒になって $(CH_2)_pG(CH_2)_q$ であり、ここで
、 G は O 、 S 、 NR^8 又は結合であり；

R^8 は、水素又は R^9 から選択され；

R^9 は、

メチル、エチル、

直鎖状、環状又は分枝鎖状のプロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシル、
エテニル、又は1-プロペニル、2-プロペニル若しくは3-プロペニル、
直鎖状、分枝鎖状又は環状のブテニル、ペンテニル又はヘキセニル、
エチニル又はプロピニル

から選択され、ここで、該 R^9 部分は、5個までのクロロ、ブロモ、フルオロ又はヨード
原子を有してもよく、そして $-CN$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{12}$ から選択される一つの置換基
を有してもよく；

R^{10} 及び R^{11} は、各々独立に水素、 R^{12} 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{12}$ から選択
され、又はいずれかの $-NR^{10}R^{11}$ において一緒になって $(CH_2)_pJ(CH_2)_q$ であり
、ここで、 J は、 O 、 S 、 NH 、 NR^{12} 又は結合であり；

R^{12} は、

メチル、エチル、

直鎖状、環状又は分枝鎖状のプロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシル、
エテニル、又は1-プロペニル、2-プロペニル若しくは3-プロペニル、
直鎖状、分枝鎖状又は環状のブテニル、ペンテニル又はヘキセニル、
エチニル又はプロピニル

であり、ここで、該 R^{12} 部分は、5個までのクロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード原子を有
してもよく；

Ar^2 は、無置換のフェニル；2-ピリジル、3-ピリジル又は4-ピリジル；2-ピ
リミジル、4-ピリミジル又は5-ピリミジル；2-ピラジニル又は3-ピラジニル；2
-フリル又は3-フリル；2-チオフェニル又は3-チオフェニル；1-ピロリル、2-
ピロリル又は3-ピロリル；2-キナゾリル、4-キナゾリル又は5-キナゾリル；2-
オキサゾリル、4-オキサゾリル又は5-オキサゾリル；2-イミダゾリル、4-イミダ
ゾリル又は5-イミダゾリル；1-ナフチル又は2-ナフチル；2-キノリル、3-キノ
リル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル又は8-キノリル；1
-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノ
リル、7-イソキノリル又は8-イソキノリル；2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラ
ニル、4-ベンゾフラニル、5-ベンゾフラニル、6-ベンゾフラニル又は7-ベンゾフ
ラニル；2-ベンゾ[b]チオフェニル、3-ベンゾ[b]チオフェニル、4-ベンゾ[b]
チオフェニル、5-ベンゾ[b]チオフェニル、6-ベンゾ[b]チオフェニル又は
7-ベンゾ[b]チオフェニル；2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5
-インドリル、6-インドリル又は7-インドリル；2-ベンゾオキサゾリル、4-ベン
ゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、6-ベンゾオキサゾリル又は7-ベンゾオキ
サゾリル；2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-
ベンゾチアゾリル又は7-ベンゾチアゾリルから選択され；又は、1,2若しくは3個の

10

20

30

40

50

R³置換基で置換された上記のAr²部分のいずれかから選択される、
請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

- (R) - 3' - (5 - フェニル - チオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [5 - (4 - ピリジル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [5 - (3 - ピリジル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [5 - (2 - ピリジル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン； 10
- (R) - 3' - [5 - (チオフェン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [5 - (チオフェン - 3 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [5 - (フラン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [5 - (フラン - 3 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [5 - (チアゾール - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン； 20
- (R) - 3' - [5 - (チアゾール - 4 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [5 - (チアゾール - 5 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - (4 - フェニルチオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [4 - (4 - ピリジル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [4 - (3 - ピリジル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン； 30
- (R) - 3' - [4 - (2 - ピリジル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [4 - (チオフェン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [4 - (チオフェン - 3 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [4 - (フラン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [4 - (フラン - 3 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン； 40
- (R) - 3' - [4 - (チアゾール - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [4 - (チアゾール - 4 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [4 - (チアゾール - 5 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - (2 - フェニルチオフェン - 4 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；
- (R) - 3' - [2 - (4 - ピリジル)チオフェン - 4 - イル]スピロ[1 - アザビシ 50

50

ビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - [4 - (チオフェン - 3 - イル) フラン - 2 - イル] スピロ [1 - アザ
 ビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - [4 - (フラン - 2 - イル) フラン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシ
 クロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - [4 - (フラン - 3 - イル) フラン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシ
 クロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - [4 - (チアゾール - 2 - イル) フラン - 2 - イル] スピロ [1 - アザ
 ビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - [4 - (チアゾール - 4 - イル) フラン - 2 - イル] スピロ [1 - アザ 10
 ビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - [4 - (チアゾール - 5 - イル) フラン - 2 - イル] スピロ [1 - アザ
 ビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - (2 - フェニルフラン - 4 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.
 2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - [2 - (4 - ピリジル) フラン - 4 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ
 [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - [2 - (3 - ピリジル) フラン - 4 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ
 [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - [2 - (2 - ピリジル) フラン - 4 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ 20
 [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - [2 - (チオフェン - 2 - イル) フラン - 4 - イル] スピロ [1 - アザ
 ビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - [2 - (チオフェン - 3 - イル) フラン - 4 - イル] スピロ [1 - アザ
 ビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - [2 - (フラン - 2 - イル) フラン - 4 - イル] スピロ [1 - アザビシ
 クロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - [2 - (フラン - 3 - イル) フラン - 4 - イル] スピロ [1 - アザビシ
 クロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - [2 - (チアゾール - 2 - イル) フラン - 4 - イル] スピロ [1 - アザ 30
 ビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - [2 - (チアゾール - 4 - イル) フラン - 4 - イル] スピロ [1 - アザ
 ビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ; 又は、
 (R) - 3' - [2 - (チアゾール - 5 - イル) フラン - 4 - イル] スピロ [1 - アザ
 ビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;
 から選択される請求項 1 に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

(R) - 3' - { 5 - [3 - (N,N - ジメチルカルバモイル) フェニル] チオフェン
 - 2 - イル } スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジ
 ン] - 2' - オン ; 40
 (R) - 3' - { 5 - [3 - (N,N - ジエチルカルバモイル) フェニル] チオフェン
 - 2 - イル } スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジ
 ン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - [5 - [3 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル] チオフェン -
 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジ
 ン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - { 5 - [3 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル] チオフェン -
 2 - イル } スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジ
 ン] - 2' - オン ;
 (R) - 3' - { 5 - [3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル] チオフェン - 50

(R)-3'-[2-(4-ピリジル)チアゾール-4-イル]スピロ[1-アザピシ
クロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;

50

(R) - 3' - (2 - フェニルチアゾール - 5 - イル)スピロ [1 - アザピシクロ [2 . 2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン;

(R) - 3' - [2 - (2 - ピリジル) チアゾール - 5 - イル] スピロ [1 - アザピシ
クロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3' - [2 - (3 - ピリジル) チアゾール - 5 - イル] スピロ [1 - アザピシ
クロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3 ' - [2 - (4 - ピリジル) チアゾール - 5 - イル] スピロ [1 - アザピシ
クロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [5 - (2 - ピリジル) - 1 , 3 , 4 - ジアジアゾール - 2 - イル] スピ
ロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン 10
:

(R) - 3 ' - [5 - (3 - ピリジル) - 1 , 3 , 4 - ジアジアゾール - 2 - イル] スピ
ロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン
:

(R) - 3 ' - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - (5 - フェニルオキサゾール - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [5 - (2 - ピリジル) オキサゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ; 20

(R) - 3' - [5 - (3 - ピリジル) チアゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザピシ
クロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3' - [5 - (4 - ピリジル) チアゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザピシ
クロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3' - (4 - フェニルオキサゾール - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン;

(R) - 3' - [4 - (2 - ピリジル) オキサゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3 ' - [4 - (3 - ピリジル) チアゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシ
クロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ; 30

(R) - 3 ' - [4 - (4 - ピリジル) チアゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシ
クロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3' - [2 - (2 - ピリジル) オキサゾール - 4 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3' - [2 - (3 - ピリジル) チアゾール - 4 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3 ' - [2 - (4 - ピリジル) チアゾール - 4 - イル] スピロ [1 - アザピシ
クロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ; 40

(R) - 3' - (2 - フェニルオキサゾール - 5 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン;

(R) - 3 ' - [2 - (2 - ピリジル) オキサゾール - 5 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [2 - (3 - ピリジル) チアゾール - 5 - イル] スピロ [1 - アザビシ
クロ [2.2.2] オクタン - 3,5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3' - [2 - (4 - ピリジル) チアゾール - 5 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3 ' - [5 - (2 - ピリジル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ス
ピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オ 50

ン；

(R) - 3' - [5 - (3 - ピリジル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；及び、

(R) - 3' - [5 - (4 - ピリジル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

(R) - 3' - [5 - (2 - フルオロフェニル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン； 10

(R) - 3' - [5 - (3 - フルオロフェニル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；

(R) - 3' - [5 - (4 - フルオロフェニル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；

(R) - 3' - [5 - (2 - クロロフェニル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；

(R) - 3' - [5 - (3 - クロロフェニル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；

(R) - 3' - [5 - (4 - クロロフェニル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン； 20

(R) - 3' - [5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；

(R) - 3' - [5 - (3 - メチルフェニル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；

(R) - 3' - [5 - (4 - メチルフェニル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；

(R) - 3' - [5 - (3 - メトキシフェニル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；

(R) - 3' - [5 - (4 - メトキシフェニル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン； 30

(R) - 3' - [5 - (3 - メトキシフェニル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；

(R) - 3' - [5 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；

(R) - 3' - [5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；

(R) - 3' - [5 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン； 40

(R) - 3' - [5 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；

(R) - 3' - [5 - (ナфтаレン - 2 - イル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；

(R) - 3' - [5 - (ベンゾフラン - 2 - イル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン；

(R) - 3' - [5 - (ベンゾ [b] チオフエン - 2 - イル) チオフエン - 2 - イル] 50

スピロ [1 - アザピシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3' - [5 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザピシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3' - [5 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザピシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3' - [5 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザピシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3' - [5 - (2 - アミノピリジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザピシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3' - { 5 - [2 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] チオフェン - 2 - イル } スピロ [1 - アザピシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3' - [5 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザピシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3' - [5 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザピシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3' - [5 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザピシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

及び、
(R) - 3' - { 5 - [5 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] チオフェン - 2 - イル } スピロ [1 - アザピシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

化合物の一つ又はそれ以上の原子が、該原子の放射性同位体である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

放射性同位体がトリチウムである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

7 ニコチン性アセチルコリン受容体からの、請求項 15 に記載の化合物の置換を測定することを含む、7 ニコチン性アセチルコリン受容体に結合し、その活性を作動的、部分作動的又は拮抗的に調節する、新規な医薬化合物を発見する方法。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の化合物の治療的に有効な量を投与することを含む、7 ニコチン性受容体の活性化が有益であるヒトの病気又は状態を、治療または予防する方法。

【請求項 19】

ヒトの病気又は状態が神経系疾患、精神異常又は知能障害から選択される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

ヒトの病気又は状態がアルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意力障害、記憶喪失、注意欠陥多動性障害、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、コリン作動性シナプス欠損の神経変性疾患、不安症、統合失調症、躁病又は躁うつ病から選択される、請求項 18 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 2 1】

請求項 1 に記載の化合物の治療的に有効な量を投与することを含む、時差ぼけ、喫煙休止への誘導、ニコチン中毒、渴望、疼痛及び潰瘍性大腸炎を治療する方法。

【請求項 2 2】

請求項 1 に記載の化合物、その光学異性体又は薬学的に許容されるその塩及び薬学的に許容される希釈剤又は担体を含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

ニコチン性アセチルコリン受容体を介する神経伝達の機能不全によって起こる、哺乳類の状態又は疾患を治療或いは予防する方法であって、上記の疾患又は状態の治療或いは予防に効果がある請求項 2 2 に記載の医薬組成物の治療的に有効な量を、該哺乳類に投与することを含む方法。

10

【請求項 2 4】

請求項 2 2 に記載の医薬組成物の治療的に有効な量を投与することを含む、7 ニコチン性受容体の活性化が有益であるヒトの疾病又は状態を治療または予防する方法。

【請求項 2 5】

ヒトの疾病または状態が神経系疾患、精神異常又は知能障害から選択される、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

ヒトの疾病または状態がアルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意力障害、記憶喪失、注意欠陥多動性障害、不安症、統合失調症、躁病、躁うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、コリン作動性シナプス欠損の神経変性疾患、時差ぼけ、喫煙休止、ニコチン含有製品への暴露との接触によって生じることを含むニコチン中毒、渴望、疼痛及び潰瘍性大腸炎から選択される、請求項 2 5 に記載の方法。

20

【請求項 2 7】

7 ニコチン性受容体の活性化が有益であるヒトの疾病または状態、神経系疾患、精神異常、知能障害、アルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意力障害、記憶喪失、注意欠陥多動性障害、不安症、統合失調症、躁病、躁うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群又はコリン作動性シナプス欠損の神経変性疾患を治療または予防するための医薬の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 2 8】

時差ぼけ、疼痛又は潰瘍性大腸炎の予防のための医薬の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

30

【請求項 2 9】

禁煙を容易にするための、又はニコチン含有製品への暴露によって生じることを含むニコチン中毒又は渴望を治療するための医薬の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なスピロアザビシクロ化合物又は薬学的に許容されるその塩、その製造方法、それを含有する医薬組成物及び治療におけるその使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

コリン作動性の機能低下に関連する一連の疾患、例えばアルツハイマー病、認知又は注意力障害、不安症、うつ病、喫煙休止、神経防護、統合失調症、無痛覚症、トゥレット症候群及びパーキンソン病などの治療に、ニコチン性アセチルコリン受容体に結合する化合物を使用することについては、以下の文献に論じられている：McDonald et al., (1995) "Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology", Chapter 5 in Annual Reports in Medi

50

cin al Chemistry, vol.30, pp.41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA; Williams et al., (1994) "Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors", Drug News & Perspectives, vol.7, pp.205-223; Holladay et al., (1997) J. Med. Chem. 40 (26), 4169-4194; Arneric and Brioni (Eds.) (1998) "Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities", John Wiley & Sons, New York; Levin (Ed.) (2001) "Nicotinic Receptors in the Nervous System", C RC Press.

10

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

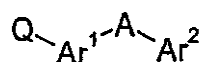
【0003】

本発明は、式 I に従うニコチン性アセチルコリン受容体のリガンドである、ニコチン性アセチルコリン受容体に反応する化合物を包含する。

【0004】

本発明の化合物 (nAChRs) は、式 I :

【化 1】



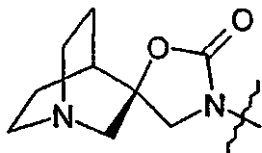
I

20

の化合物及び薬学的に許容されるその塩である。

上記式中、Q は式 II :

【化 2】



II

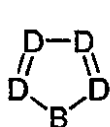
30

の部分であり ;

- A - は、- O -、- S - 又は - NR¹ から選択されるか、又は、Ar¹と Ar²を直接連結する結合であり ;

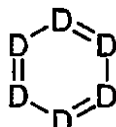
Ar¹は式 III 又は IV :

【化 3】



III

または



IV

40

から選択され、ここで、B は、O、S 又は NR¹であり ;

R¹は、各々独立に水素又は R³から選択され ;

D は、各々独立に N 又は CR²から選択され、但し、D の 2 個より多くは N ではなく ;

R²は、各々独立に水素、R³、- C₂ - C₆アルケニル、- C₂ - C₆アルキニル、ハロゲン、- CN、- NO₂、- C(O)R⁴、- S(O)_nR⁵、- NR⁶R⁷、- OR⁸、Q 又は結合から選択され、但し、R²の 1 個は Q であり、または 1 個は Ar¹から A へ、若しくはは

50

- A - が結合の場合は、 $A r^2$ へ連結する結合であり；

R^3 は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され、又は5個以下のハロゲン原子で置換された、及び $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 又は $-OR^8$ から選択される2個以下の置換基で置換された、直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され；

R^4 は、各々独立に水素、 R^9 、 $-NR^{10}R^{11}$ 又は $-OR^8$ から選択され；

R^5 は、各々独立に水素、 R^9 又は $-NR^{10}R^{11}$ から選択され；

R^6 及び R^7 は、各々独立に水素、 R^9 、 $-C(O)R^4$ 又は $-S(O)_nR^5$ から選択され、又はいずれかの $-NR^6R^7$ において一緒になって $(CH_2)_pG(CH_2)_q$ であり、ここで、 G は O 、 S 、 NR^8 又は結合であり； 10

R^8 は、水素又は R^9 から選択され；

R^9 は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され、又は5個以下のハロゲン原子で置換された、及び $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-CN$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{12}$ から選択される1個以下の置換基で置換された、直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され；

R^{10} 及び R^{11} は、各々独立に水素、 R^{12} 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{12}$ から選択され、又はいずれかの $-NR^{10}R^{11}$ において一緒になって $(CH_2)_pJ(CH_2)_q$ であり、ここで、 J は O 、 S 、 NH 、 NR^{12} 又は結合であり；

R^{12} は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され、又は5個以下のハロゲン原子で置換された直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され； 20

$A r^2$ は、0～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、及び0～1個の硫黄原子を含む、無置換の5又は6員環の芳香族環又はヘテロ芳香族環から選択され、又は0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子、及び0～1個の硫黄原子を含む、8、9又は10員環の縮合芳香族環系又は縮合ヘテロ芳香族環系から選択され、又は0～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、及び0～1個の硫黄原子を含む、5又は6員環の芳香族環又はヘテロ芳香族環から選択され、又は0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子、及び0～1個の硫黄原子を含む、8、9又は10員環の縮合芳香族環系又は縮合ヘテロ芳香族環系から選択され、ここで、前記した $A r^2$ 部分は、それぞれ、 R^3 、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ から選択された1～3個の置換基を有してもよく； 30

n は、各々0、1又は2であり；

p は、各々2、3又は4であり；

q は、各々0、1又は2である。

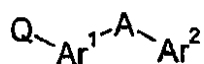
【0005】

本発明は、又、式Iの化合物の立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解可能な前駆体、及び薬学的に許容されるその塩、医薬組成物及びそれらを含む製剤、それらを単独で或いは他の治療活性がある化合物又は物質との併用による、疾患又は状態の治療のための使用法、それらを製造するために使われるプロセス及び中間体、それらの医薬としての使用、それらの医薬製造における使用、及び診断及び分析目的のためのそれらの使用を包含する。 40

【0006】

本発明の化合物は、式I：

【化4】



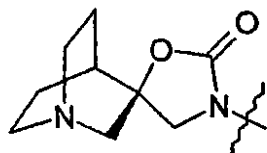
I

のニコチン性アセチルコリン受容体(nAChRs)のリガンド、及び薬学的に許容され 50

るその塩であって、ここで

Qは式II:

【化5】



II

の部分であり;

- A - は、- O -、- S - 又は - NR¹ から選択されるか、又は、Ar¹とAr²を直接連結する結合であり;

Ar¹は式III又はIV:

【化6】



III

IV

から選択され;

ここで、Bは、O、S又はNR¹であり;

R¹は、各々独立に水素又はR³から選択され;

Dは、各々独立にN又はCR²から選択され、但し、Dの2個より多くはNではなく;

R²は、各々独立に水素、R³、- C₂ - C₆アルケニル、- C₂ - C₆アルキニル、ハロゲン、- CN、- NO₂、- C(O)R⁴、- S(O)_nR⁵、- NR⁶R⁷、- OR⁸、Q又は結合から選択され、但し、Rの1個はQであり、または1個はAr¹からAへ、若しくは - A - が結合の場合は、Ar²へ連結する結合であり;

R³は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状のC₁ - C₆アルキル基から選択され、又は5個以下のハロゲン原子で置換された、及びC₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、- CN、- C(O)R⁴、- S(O)_nR⁵、- NR⁶R⁷又は- OR⁸から選択される2個以下の置換基で置換された、直鎖状、分枝鎖状又は環状のC₁ - C₆アルキル基から選択され;

R⁴は、各々独立に水素、R⁹、- NR¹⁰R¹¹又は- OR⁸から選択され;

R⁵は、各々独立に水素、R⁹又は- NR¹⁰R¹¹から選択され;

R⁶及びR⁷は、各々独立に、水素、R⁹、- C(O)R⁴又は- S(O)_nR⁵から選択され、又はいずれかの- NR⁶R⁷において一緒になって(CH₂)_pG(CH₂)_qであり、ここで、GはO、S、NR⁸又は結合であり;

R⁸は、水素又はR⁹から選択され;

R⁹は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状のC₁ - C₆アルキル基から選択され、又は5個以下のハロゲン原子で置換された、及びC₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、- CN、- NR¹⁰R¹¹、- OR¹²から選択される1個以下の置換基で置換された、直鎖状、分枝鎖状又は環状のC₁ - C₆アルキル基から選択され;

R¹⁰及びR¹¹は、各々独立に水素、R¹²、- C(O)R¹²、- S(O)_nR¹²から選択され、又はいずれかの- NR¹⁰R¹¹において一緒になって(CH₂)_pJ(CH₂)_qであり、ここで、JはO、S、NH、NR¹²又は結合であり;

R¹²は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状のC₁ - C₆アルキル基から選択され、又は5個以下のハロゲン原子で置換された直鎖状、分枝鎖状又は環状のC₁ - C₆アルキル基から選択され;

10

20

30

40

50

$A r^2$ は、0～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、及び0～1個の硫黄原子を含む、無置換の5又は6員環の芳香族環又はヘテロ芳香族環から選択され、又は0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子、及び0～1個の硫黄原子を含む、8、9又は10員環の縮合芳香族環系又は縮合ヘテロ芳香族環系から選択され、又は0～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、及び0～1個の硫黄原子を含む、5又は6員環の芳香族環又はヘテロ芳香族環から選択され、又は0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子、及び0～1個の硫黄原子を含む、8、9又は10員環の縮合芳香族環系又は縮合ヘテロ芳香族環系から選択され、ここで、前記した $A r^2$ 部分は、それぞれ、 R^3 、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ から選択された1～3個の置換基を有してもよく；

10

n は、各々0、1又は2であり；

p は、各々2、3又は4であり；

q は、各々0、1又は2である、

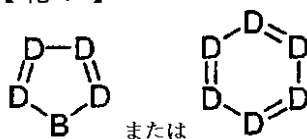
その立体異性体、生体内で加水分解可能な前駆体、及び薬学的に許容される塩である。

【0007】

本発明の特別の化合物は、式Iに従う化合物であって、ここで、

$A r^1$ は、式III又はIV：

【化7】



III

IV

20

から選択され；

B は、 O 、 S 又は NR^1 であり；

R^1 は、各々独立に水素又は R^3 から選択され；

D は、各々独立に N 又は CR^2 から選択され、但し、 D の2個は N であり；

R^2 は、水素、 $-R^3$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ 、 Q 又は結合から各々独立に選択され、但し、 R^2 の1個は Q であり、または1個は $A r^1$ から A へ、若しくは $-A-$ が結合の場合は、 $A r^1$ から $A r^2$ へ連結する結合であり；

30

R^3 は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基であり、又は5個以下のハロゲン原子で置換された、及び $-CN$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 又は $-OR^8$ から選択される2個以下の置換基で置換された、直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基であり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、各々独立に水素又は R^9 から選択され；

R^9 は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され、又は5個以下のハロゲン原子で置換された、及び $-CN$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 又は $-OR^{12}$ から選択される1個以下の置換基で置換された、直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され；

40

R^{10} 及び R^{11} は、各々独立に水素であり；

R^{12} は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され、又は5個以下のハロゲン原子で置換された直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され；

$-A-$ は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^1$ から選択され、又は $A r^1$ と $A r^2$ を直接連結する結合であり；

$A r^2$ は、無置換の、フェニル；2-ピリジル、3-ピリジル又は4-ピリジル；2-ピリミジル、4-ピリミジル又は5-ピリミジル；2-ピラジニル又は3-ピラジニル；2-フリル又は3-フリル；2-チオフェニル又は3-チオフェニル；1-ピロリル、2

50

- ピロリル又は3 - ピロリル；2 - キナゾリル又は4 - キナゾリル又は5 - キナゾリル；
 2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル又は5 - オキサゾリル；2 - イミダゾリル、4 - イ
 ミダゾリル又は5 - イミダゾリル；1 - ナフチル又は2 - ナフチル；2 - キノリル、3 -
 キノリル、4 - キノリル、5 - キノリル、6 - キノリル、7 - キノリル又は8 - キノリル
 ；1 - イソキノリル、3 - イソキノリル、4 - イソキノリル、5 - イソキノリル、6 - イ
 ソキノリル、7 - イソキノリル又は8 - イソキノリル；2 - ベンゾフラニル、3 - ベンゾ
 フラニル、4 - ベンゾフラニル、5 - ベンゾフラニル、6 - ベンゾフラニル又は7 - ベン
 ゴフラニル；2 - ベンゾ[b]チオフェニル、3 - ベンゾ[b]チオフェニル、4 - ベン
 ゴ[b]チオフェニル、5 - ベンゾ[b]チオフェニル、6 - ベンゾ[b]チオフェニル
 又は7 - ベンゾ[b]チオフェニル；2 - インドリル、3 - インドリル、4 - インドリル 10
 、5 - インドリル、6 - インドリル又は7 - インドリル；2 - ベンゾオキサゾリル、4 -
 ベンゾオキサゾリル、5 - ベンゾオキサゾリル、6 - ベンゾオキサゾリル又は7 - ベン
 ゴオキサゾリル；2 - ベンゾチアゾリル、4 - ベンゾチアゾリル、5 - ベンゾチアゾリル、
 6 - ベンゾチアゾリル又は7 - ベンゾチアゾリルから選択され；又は、 R^3 、 $C_2 - C_6$ アル
 ケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)$
 nR^5 、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^8$ から選択される1～3個の置換基で置換された、前記のA
 r^2 部分のいずれかから選択され；

nは、各々0、1又は2である。

【0008】

本発明の他の特別な化合物は、 R^2 の1個はQであり、または1個は Ar^1 からAへ連結 20
 する結合であり、その他は水素である化合物である。

【0009】

本発明の他の特別な化合物は、Q及び $-A-Ar^2$ が Ar^1 上で互いに1,3 - 位の関係
 にある化合物である。

【0010】

本発明の他の特別な化合物は、 $-A-$ が、 Ar^1 と Ar^2 を直接連結する結合である化合
 物である。

【0011】

本発明の更に他の化合物は、 Ar^1 が式IIIの部分である化合物である。

【0012】

本発明の他の化合物は、 Ar^1 がフラン環である化合物である。 30

【0013】

本発明の他の化合物は、 Ar^1 がチオフェン環である化合物である。

【0014】

本発明の更に他の化合物は、 Ar^1 が式IIIの部分であり、そしてBがOである化合物で
 ある。

【0015】

本発明の更に他の化合物は、 Ar^1 が式IIIの部分であり、そしてBがSである化合物で
 ある。

【0016】

本発明の更に他の化合物は、 Ar^1 が式IIIの部分であり、そしてDが CR^2 であり、こ
 こで、 R^2 の1個はQであり、または1個は Ar^1 からAへ連結する結合であり、その他は
 水素である化合物である。 40

【0017】

本発明の他の化合物は、

R^3 が、

メチル、エチル、

直鎖状、環状又は分枝鎖状のプロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシル、

エテニル、又は1 - プロペニル、2 - プロペニル若しくは3 - プロペニル、

直鎖状、分枝鎖状又は環状のブテニル、ペンテニル又はヘキセニル、 50

エチニル又はプロピニル、クロロ、ブロモ、フルオロ又はヨード、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 又は $-OR^8$ から選択され；

R^4 は、各々独立に水素、 R^9 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^8$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、メトキシエチル又はトリフルオロメトキシエチルから選択され；

R^5 は、各々独立に水素、 R^9 又は $-NR^{10}R^{11}$ から選択され；

R^6 及び R^7 は、各々独立に水素、 R^9 、 $-C(O)R^4$ 、 $-S(O)_nR^5$ から選択され、又はいずれかの $-NR^6R^7$ において一緒になって $(CH_2)_pG(CH_2)_q$ であり、ここで、 G は O 、 S 、 NR^8 又は結合であり；

R^8 は、水素又は R^9 から選択され；

R^9 は、

メチル、エチル、

直鎖状、環状又は分枝鎖状のプロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシル、

エテニル、又は1-プロペニル、2-プロペニル若しくは3-プロペニル、

直鎖状、分枝鎖状又は環状のブテニル、ペンテニル又はヘキセニル、

エチニル又はプロピニル

から選択され、ここで、前記した R^9 部分は、クロロ、ブロモ、フルオロ又はヨード原子を5個まで有してもよく、そして $-CN$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{12}$ から選択される一つ以下の置換基を有してもよく；

R^{10} 及び R^{11} は、各々独立に、水素、 R^{12} 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{12}$ から選択され、又はいずれかの $-NR^{10}R^{11}$ において一緒になって $(CH_2)_pJ(CH_2)_q$ であり、ここで、 J は O 、 S 、 NH 、 NR^{12} 又は結合であり；

R^{12} は、メチル、エチル、直鎖状、環状又は分枝鎖状のプロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシル、エテニル、又は1-プロペニル、2-プロペニル若しくは3-プロペニル、直鎖状、分枝鎖状又は環状のブテニル、ペンテニル又はヘキセニル、エチニル又はプロピニルから選択され、ここで、前記の R^{12} 部分は、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード原子を5個まで有してもよく；

A^{r2} は、無置換の、フェニル；2-ピリジル、3-ピリジル又は4-ピリジル；2-ピリミジル、4-ピリミジル又は5-ピリミジル；2-ピラジニル又は3-ピラジニル；2-フリル又は3-フリル；2-チオフェニル又は3-チオフェニル；1-ピロリル、2-ピロリル又は3-ピロリル；2-キナゾリル、4-キナゾリル又は5-キナゾリル；2-オキサゾリル、4-オキサゾリル又は5-オキサゾリル；2-イミダゾリル、4-イミダゾリル又は5-イミダゾリル；1-ナフチル又は2-ナフチル；2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル又は8-キノリル；1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル又は8-イソキノリル；2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル、4-ベンゾフラニル、5-ベンゾフラニル、6-ベンゾフラニル又は7-ベンゾフラニル；2-ベンゾ[b]チオフェニル、3-ベンゾ[b]チオフェニル、4-ベンゾ[b]チオフェニル、5-ベンゾ[b]チオフェニル、6-ベンゾ[b]チオフェニル又は7-ベンゾ[b]チオフェニル；2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル又は7-インドリル；2-ベンゾオキサゾリル、4-ベンゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、6-ベンゾオキサゾリル又は7-ベンゾオキサゾリル；2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル又は7-ベンゾチアゾリル；又は1,2若しくは3個の R^3 置換基で置換された、前記の A^{r2} 部分のいずれかから選択される；

化合物である。

【0018】

本発明の特別な化合物として；

(R)-3'-(5-フェニルチオフェン-2-イル)スピロ[1-アザピシクロ[2.

10

20

30

40

50

2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリン]-2'-オン；

(R)-3'-[5-(4-ピリジル)チオフェン-2-イル]スピロ[1-アザピシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリン]-2'-オン；

(R)-3'-[5-(3-ピリジル)チオフェン-2-イル]スピロ[1-アザピシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリン]-2'-オン；及び

(R)-3'-[5-(2-ピリジル)チオフェン-2-イル]スピロ[1-アザピシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリン]-2'-オン；

が挙げられる。

【0019】

本発明の他の態様は、式Iに従う化合物、それらの治療における使用、及びそれらを含む有する組成物に関する。 10

【0020】

本発明の更に他の態様は、式Iに従う化合物であって、その中の一つ又はそれ以上の原子が、同一元素の放射性同位体として標識された化合物に関する。

【0021】

本発明の本態様における特別な形態において、式Iの化合物はトリチウムで標識される。

【0022】

トリチウムで標識した本発明の化合物は、 γ ニコチン性アセチルコリン受容体に結合し、その活性を作動的、部分作動的、又は拮抗的に調節する新規な医薬化合物の発見に有用である。この様なトリチウム標識した化合物は、 γ ニコチン性アセチルコリン受容体に結合するリガンドの結合性を評価するための、置換量測定のアッセイに使うことができる。 20

【0023】

特別の態様において、本発明は、式Iに記載の化合物をニコチン性アセチルコリン受容体の作用が仲介する疾患の治療に使用することに関する。本発明の更に特別の態様は、式Iに記載の化合物を γ ニコチン性アセチルコリン受容体の作用が仲介する疾患の治療に使用することに関する。

【0024】

本発明のもう一つの態様は、本発明化合物の治療的に有効な量の投与を含む方法であって、 γ ニコチン性受容体の活性化が有益であるヒトの疾病又は状態を治療或いは予防する方法に関する。 30

【0025】

本発明のもう一つの態様は、本発明化合物の治療的に有効な量の投与を含む方法であって、神経系疾患、精神異常又は知能障害を治療又は予防する方法に関する。

【0026】

本発明のもう一つの態様は、疾患がアルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意力障害、記憶喪失又は注意欠陥多動性障害である疾患を治療又は予防する方法に関する。

【0027】

本発明のもう一つの態様は、疾患がパーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群又はコリン作動性シナプス欠損の神経変性疾患を治療又は予防する方法に関する。 40

【0028】

本発明のもう一つの態様は、疾患が不安症、統合失調症又は躁うつ病である疾患を治療又は予防する方法に関する。

【0029】

本発明のもう一つの態様は、本発明の化合物の治療的に有効な量の投与を含む方法であって、時差ぼけ、喫煙休止、ニコチン中毒、渴望、疼痛及び潰瘍性大腸炎を治療又は予防する方法に関する。

【0030】

本発明のもう一つの態様は、本発明の化合物及び薬学的に許容される希釈剤又は担体を 50

含む医薬組成物に関する。

【0031】

本発明の更なる態様は、本明細書に記載のニコチン性アセチルコリン受容体を介する神経伝達の機能不全によって起こる、哺乳類、好ましくはヒトの状態又は疾患を治療或いは予防するための、上記の疾患又は状態の治療或いは予防に効果的な量の式 I の化合物、その光学異性体又は薬学的に許容されるその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。

【0032】

本発明のもう一つの態様は、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化が有益であるヒトの疾病又は状態を治療又は予防するための、本発明の医薬組成物の使用に関する。

10

【0033】

本発明のもう一つの態様は、神経系疾患、精神異常又は知能障害を治療又は予防するための、本発明の医薬組成物の使用に関する。

【0034】

本発明のもう一つの態様は、アルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意力障害、記憶喪失、注意欠陥多動性障害、不安症、統合失調症又は躁うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、コリン作動性シナプス欠損の神経変性疾患、時差ぼけ、喫煙休止、ニコチン含有製品への暴露によって生じることを含むニコチン中毒、渴望、疼痛及び潰瘍性大腸炎を治療又は予防するための、本発明の医薬組成物の使用に関する。

【0035】

20

本発明の更なる態様は、本明細書に記載された疾病又は状態を治療或いは予防するための医薬の製造における、本発明の化合物、その光学異性体又は薬学的に許容されるその塩の使用に関する。

【0036】

本発明のもう一つの態様は、 $\alpha 7$ ニコチン性受容体の活性化が有益であるヒトの疾病又は状態を治療或いは予防するための医薬の製造における、本発明の化合物の使用に関する。

【0037】

本発明のもう一つの態様は、神経系疾患、精神異常又は知能障害を治療又は予防するための医薬の製造における、本発明の化合物の使用に関する。

30

【0038】

本発明のもう一つの態様は、アルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意力障害、記憶喪失、注意欠陥多動性障害を治療又は予防するための医薬の製造における、本発明の化合物の使用に関する。

【0039】

本発明のもう一つの態様は、不安症、統合失調症又は躁うつ病を治療又は予防するための医薬の製造における、本発明の化合物の使用に関する。

【0040】

本発明のもう一つの態様は、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群又はコリン作動性シナプス欠損の神経変性疾患を治療又は予防するための医薬の製造における、本発明の化合物の使用に関する。

40

【0041】

本発明のもう一つの態様は、時差ぼけ、疼痛又は潰瘍性大腸炎を治療又は予防するための医薬の製造における、上記の化合物の使用に関する。

【0042】

本発明のもう一つの態様は、禁煙を容易にするための、又はニコチン含有製品への暴露によって生じることを含むニコチン中毒又は渴望を治療するための医薬の製造における、本発明の化合物の使用に関する。

【0043】

本明細書に記載した使用、方法及び組成物に関して、投与する用量は、もちろん、使用

50

する化合物、投与形態及び希望する治療により変動する。しかし、一般に、本発明の化合物が、一日投与量として約 0.1 mg から約 20 mg / kg 動物体重の量で投与された場合に満足な結果が得られる。この投与量は、1 日 1 ~ 4 回に分割した用量又は徐放性の形態にすることができる。男性に対する本化合物の 1 日の全投与量は 5 mg から 1,400 mg、より好ましくは 10 mg から 100 mg の範囲であり、経口投与に好適なユニット剤形では 2 mg から 1,400 mg の範囲の本化合物が、固体又は液体の医薬用担体又は希釈剤と混合した形で含まれる。

【0044】

式 I の化合物、その光学異性体及び薬学的に許容されるその塩は、それ自体で、又は経腸或いは非経口投与の適切な医薬製剤の形態で用いられる。本発明の更なる態様に従えば、薬学的に許容される不活性な希釈剤又は担体と混合した、好ましくは 80 重量%未満の、より好ましくは 50 重量%未満の本発明の化合物を含む医薬組成物が提供される。希釈剤及び担体の例としては：

10

錠剤及び糖衣錠用：乳糖、澱粉、タルク及びステアリン酸；

カプセル用：酒石酸又は乳糖；

注射剤用：水、アルコール、グリセリン及び植物油；

坐剤用：天然油又は硬化油或いはワックス；

が挙げられる。

【0045】

又、成分を混合することを含む上記の医薬組成物の製造法を提供する。

20

【0046】

本発明の化合物は、ニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニスト（作動薬）である。理論によって制限されるわけではないが、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体（ $\alpha 7 n A C h R$ ）サブタイプのアゴニストは、神経系疾患、精神異常又は知能障害の治療又は予防に有用であり、 $\alpha 4$ ニコチン性アセチルコリン受容体（ $\alpha 4 n A C h R$ ）サブタイプ又はそのアゴニストである化合物よりも有益である筈だと考えられる。従って、 $\alpha 7 n A C h R$ サブタイプに対して選択的な化合物は好ましい。本発明の化合物は、医薬として、特に神経系疾患、精神異常又は知能障害の治療又は予防における医薬として適応される。精神異常の例としては、統合失調症、躁うつ病及び不安症が挙げられる。知能障害の例としては、アルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意力障害、記憶喪失及び注意欠陥多動性障害が挙げられる。本発明の化合物は、又、疼痛（慢性疼痛を含む）治療の鎮痛剤として、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群又はコリン作動性シナプス欠損の神経変性疾患の治療又は予防においても有用であり得る。本化合物は、更に、時差ぼけの治療又は予防、喫煙停止誘導への使用、渴望及びニコチン中毒（ニコチン含有製品への暴露によって生じることを含む）の治療又は予防に適応することができる。

30

【0047】

本発明の化合物は、又、潰瘍性大腸炎の治療又は予防に有用であると考えられている。

【0048】

本明細書で用いる用語「 C_{1-6} アルキル」は、直鎖状、分枝鎖状又は環状の C_{1-6} アルキル基を指す。

40

【0049】

本明細書で用いる用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

【0050】

製造方法

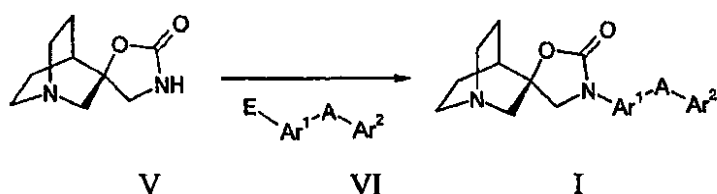
式 I の化合物の合成のために用いることができる方法には、以下に記載する方法 A、B、C 及び D が挙げられる。これらの方法において、特に断りのない限り、 $A r^1$ 、 $A r^2$ 及び A は、式 I に定義された通りである。

【0051】

方法 A

【化 8】

スキーム 1



スキーム 1 の式 VI において、E は、 Ar^1 中の R^2 部分を表し、式 I において R^2 Q の部分が存在となる。式 VI において、E は、ハロゲン又は OSO_2CF_3 基を意味する。

10

【0052】

式 I の化合物は、塩基の存在下で、式 V の化合物を式 VI の化合物で処理することにより製造することができる。反応を行うために、有機金属触媒の様な触媒の存在が反応を加速させ、又は反応を駆動するために必要となり得る。好適な有機塩基としては、リチウム、ナトリウム又はカリウムの塩基類が挙げられ、それらの水素化物、アルコキシド、水酸化物、炭酸塩、アミド化物、アルキルアミド化物又はアルキル化物を含む。適切な触媒としては、銅、パラジウム、ニッケル化合物が挙げられる。これらの触媒には、金属、塩又は有機金属錯体が含まれ、有機金属化合物として事前に形成されるか、又はリガンドの添加によりその場形成される。好適なリガンドとしては、1,2-ジアミノエタン又は 1,2-ジアミノシクロヘキサンの様なジアミンリガンド、又はトリフェニルホスフィンの様なホスフィンリガンドが挙げられる。好ましい塩基は、炭酸カリウムである。好ましい触媒は、ヨウ化銅 (I) である。反応は、好ましくはリガンドとしてエチレンジアミンの存在下に行われる。反応は不活性溶媒中で行われる。好ましい不活性溶媒は、1,4-ジオキサンである。反応は、約 100 の温度で行われる。

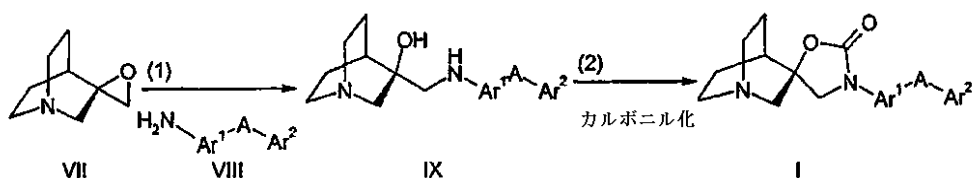
20

【0053】

方法 B

【化 9】

スキーム 2



30

スキーム 2 の式 VIII において、 $\text{H}_2\text{N}-\text{Ar}^1$ は Ar^1 中の R^2 部分を表し、式 I の Q で表される R^2 の存在となる。同様に、上記の式 IX において、 Ar^1 は Ar^1 の位置でアミノアルコールの窒素に結合し、式 I の化合物における Q になる。

【0054】

方法 B は、化合物 VIII によるエポキシド VII の開環反応と、それに続く中間体 IX のカルボニル化により、式 I の化合物のオキサゾリジノン環生成、の 2 段階で行うことができる。

40

【0055】

式 IX の化合物は、式 VIII の化合物を式 VII の化合物で処理することにより製造できる。反応を行うために、塩基の存在は反応を加速することができ、反応を行うために必要となり得る。そして、化合物 VIII のアミドアニオンを生成することが望ましいか、又は必要であり得る。好適な有機塩基としてはアルカリ金属塩基が挙げられ、その水素化物、アルコキシド、アミド化物、アルキルアミド化物又はアルキル化物を含む。好ましい塩基は、アルキルリチウム、リチウムジアルキルアミド、或いは水素化ナトリウム又は水素化カリウム等の強塩基である。反応は、不活性溶媒中で行われる。好ましい不活性溶媒はテトラヒ

50

ドロフランである。

【0056】

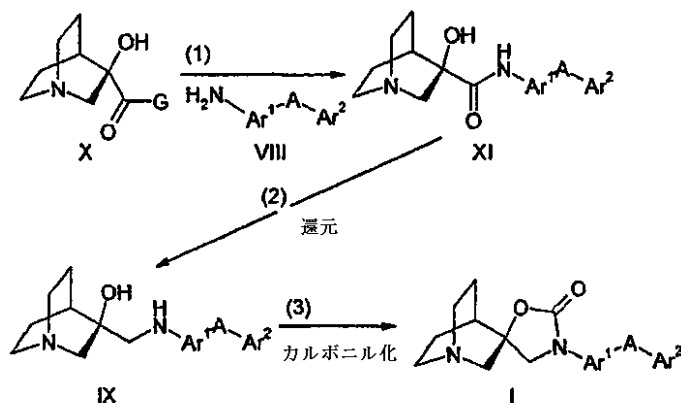
式Iの化合物は、式IXの化合物をカルボニル供与性化合物で処理して製造することができる。カルボニル供与性化合物の例としては、カルボニルジイミダゾール、カルボニルジクロリド（ホスゲン）及びトリホスゲンが挙げられる。反応は不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン又はトルエン中で行われる。反応は昇温下で、例えば、テトラヒドロフラン又はトルエンの還流下で行われる。

【0057】

方法C

【化10】

スキーム3



10

20

方法Cは、式Xのカルボン酸誘導体と式VIIIの化合物間のアミド結合形成、生成した式XIのアミドにおけるカルボニル基の還元（ここで、Gは脱離基である）、次いで生成した式VIIIのアミノアルコールのカルボニル化による式IXのオキサゾリジノン環の形成、の三段階で行うことができる。

【0058】

式Xにおいて、 Ar^1 は、 Ar^1 の位置でアミド窒素と結合し、式Iの化合物におけるQになる。従って、式Xにおいて R^2 は、 Ar^1 とアミド基の窒素を連結する結合である。

30

【0059】

式VIIIの化合物及び式Xのカルボン酸誘導体から式XIのアミドを製造するための、式Xの化合物における好適な脱離基Gとしては、OH、ハロゲン、Oアルキル、Oアリール、OCOアルキル、OCOアリールが挙げられる。反応は、式VIII及びXIの化合物を好適な溶媒中で混合し、0～100の温度に保持することによって行われる。塩基の存在、又はGがOHの場合は、カップリング剤の存在も又、反応が起こるために必要であり得る。反応のための好適な塩基としては、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。好ましい塩基は、N,N-ジイソプロピルエチルアミンである。GがOHの場合の好適なカップリング剤としては、カルボジイミド、例えば、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド又は1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩；ホスホニウム試薬、例えば、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート又はベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート；及びウロニウム試薬、例えば、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム・テトラフルオロボレートが挙げられる。好ましいカップリング剤は、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム・テトラフルオロボレートである。反応のための好適な溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン又はクロロホルムが挙げられる。好ましい溶媒は、N,N-メチルホルムアミドである。反応は、好ましくは0～50の温度で、最も好ましくは20～30

40

50

の温度で行われる。

【0060】

カルボニル基の還元による、式XIのアミドから式IXのアミノアルコールへの転換は、好適な溶媒中でアミドを好適な還元剤で処理することによって行われる。好適な還元剤としては、水素化アルミニウム及び水素化リチウムアルミニウムが挙げられる。好適な溶媒としては、エーテル溶媒、例えば、テトラヒドロフランが挙げられる。

【0061】

式Iの化合物は、式IXの化合物を上記の方法Bで記載したカルボニル供与性化合物で処理することによって、製造することができる。

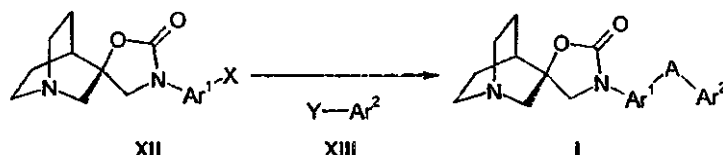
【0062】

方法D

【化11】

10

スキーム4



スキーム4の式XIIにおいて、 $\text{Ar}^1 - \text{X}$ は、 Ar^1 中の OR^2 部分を表し、ここで、 R^2 は、式Iの化合物のA部分へ連結する結合である。このように、上記の式XIIにおいて、 Ar^1 は、 Ar^1 の位置でXに連結し、式Iの化合物におけるAに連結する。

20

【0063】

(i) Aが結合

Aが結合である式Iの化合物は、式XIIとXIIIの化合物のクロス・カップリング反応により製造することができ、ここで、Y又はXがそれぞれ有機金属基である場合、X又はYのどちらかはハロゲン又は OSO_2CF_3 である。好適な有機金属基としては、ボロン酸又はボロン酸エステル基、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{B}(\text{OR})_2$ 、又はトリアルキルスタンニル基、 (SnR_3) 、が挙げられ、ここで、Rはアルキル基である。反応は、好適な有機金属触媒及び溶媒の存在下で行われる。好適な有機金属触媒としては、パラジウム(0)錯体、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)又はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)と好適なトリアルキルホスフィン又はトリアルキルアルシン・リガンドとの組合せ、例えば、トリフェニルホスフィン、トリス(o-トリル)ホスフィン又はトリフェニルアルシンが挙げられる。好適な溶媒としては、不活性エーテル溶媒、例えば、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、若しくは1,4-ジオキサン、又はエタノールの様なアルコール、又はそれらの混合物が挙げられる。もし式XI又はXIIの化合物がボロン酸の場合は、好適な塩基及び他の試薬の存在が好ましい。好適な塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム及び水酸化バリウムが挙げられる。反応は、0~120の温度で、好ましくは60~120の温度で行われる。

30

【0064】

XIが有機金属基である式XIIの化合物、又はどちらかのYが有機金属基である式XIIIの化合物は、X又はYが水素、ハロゲン又は OSO_2CF_3 である対応する式の化合物から好適な金属化又は交換の手順により製造することができる。有機金属基が $\text{B}(\text{OH})_2$ である化合物は、水素又はハロゲン基を有する好適な芳香族化合物から、対応するアリールリチウム又はアリールマグネシウム化合物への転換と、それに続くトリアルキルボレートとの反応、その後の生成したボウ酸エステルの加水分解により製造することができる。同様に、有機金属基がトリアルキルスタンニル基である化合物は、水素又はハロゲン基を有する好適な芳香族化合物から、対応するアリールリチウム又はアリールマグネシウム化合物への転換と、それに続く適切なトリアルキルスタンニルハライドとの反応により製造することができる。アリールリチウム又はアリールマグネシウム化合物の生成は、好適な不活

40

50

性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で行われる。別法として、有機金属基が $B(OH)_2$ である化合物は、ハロゲン又は OSO_2CF_3 基を有する好適な芳香族化合物から、ビス(ピナコラート)ジボロン及び有機金属触媒との反応と、それに続く生成したホウ酸エステル加水分解により製造することができ、該有機金属基がトリアルキルスタンニル基である化合物は、ハロゲン又は OSO_2CF_3 基を有する好適な芳香族化合物から、有機金属触媒の存在下、好適なビス(トリアルキル錫)との反応により製造することができる。反応は、好適な不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で行われ、好適な有機金属触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)が挙げられる。反応は、約 0 から約 150、好ましくは約 20 から約 100 の温度で行われる。この様な転換反応を達成する代表的な方法は、当業者に知られている。

10

【0065】

(ii) A が NR^1

A が結合である式 I の化合物は、式 XII 及び XIII の化合物のクロス・カップリング反応で製造することができ、ここで、Y 又は X がそれぞれ NHR^1 である場合、X 又は Y のいずれかは、ハロゲン又は OSO_2CF_3 である。反応は、不活性溶媒中、強塩基の存在下で加熱することにより行うことができる。好適な不活性溶媒としては、エーテル溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン又はジ(2-メトキシエチル)エーテル、炭化水素溶媒、例えば、ベンゼン又はトルエン、又はアミド溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド又は N-メチル-2-ピロリジノンが挙げられる。好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。好適な強塩基としては、例えば、ナトリウム t-ブトキシド、カリウム t-ブトキシド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド又はリチウムジイソプロピルアミドの様なアルカリ金属アルコキシド又はアミド塩基が挙げられる。好ましい強塩基は、ナトリウム t-ブトキシドである。反応は有機金属触媒を必要とし、好ましくは有機金属触媒の存在下で行われる。好適な有機金属触媒としては、好適なホスフィン・リガンド、好ましくはトリアリールホスフィン・リガンド、最も好ましくは二座配位子のトリアリールホスフィン・リガンドとパラジウム(0)の錯体が挙げられる。好ましいリガンドとしては、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル又は 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンが挙げられる。触媒は、好適なパラジウム(0)源、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)と、ホスフィン・リガンドとの組合せで合成することができ、事前に生成するか、又は反応混合液中にパラジウム源とホスフィン・リガンドを含むことによるその場生成のいずれかで生成される。反応は、約 0 ~ 150 の温度で、そして好ましくは 60 ~ 120 の温度で行われる。

20

30

【0066】

(iii) A が O 又は S

A が O 又は S である式 I の化合物は、式 XII 及び式 XIII のクロス・カップリング反応により製造することができ、ここで、Y 又は X がそれぞれ OH 又は SH である場合、X 又は Y のいずれかは、ハロゲン又は OSO_2CF_3 である。反応は塩基の存在下、不活性溶媒中で加熱することにより行うことができる。反応は触媒の存在を必要とし、A が O の場合、好ましくは触媒の存在下で行われる。好適な不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン又はジ(2-メトキシエチル)エーテルの様なエーテル溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド又は N-メチル-2-ピロリジノンの様なアミド溶媒、又は、例えば、ピリジンの様な塩基性ヘテロ環芳香族溶媒が挙げられる。好ましい溶媒はピリジンである。好適な塩基としては、アルカリ金属アルコキシド又は炭酸カリウムの様なアルカリ金属炭酸塩が挙げられる。好適な有機金属触媒としては、銅又は銅塩が、好ましくは銅(I)塩が、最も好ましくはヨウ化銅(I)が挙げられる。反応は、約 0 ~ 150 の温度で、好ましくは約 100 ~ 150 の温度で行われる。

40

【0067】

X がハロゲンである式 XII のある種の化合物は、X が水素である式 XII の化合物から、好

50

適な溶媒中で好適なハロゲン化剤との反応により、製造することができる。好適なハロゲン化剤は、臭素又は他のハロゲン元素である。好適な溶媒は酢酸である。反応は、好ましくは $0 \sim 50$ の温度で、最も好ましくは $0 \sim 25$ の温度で行われる。

【0068】

X が OSO_2CF_3 である式 XII の化合物は、X が OH である式 XII の化合物から、塩基及び溶媒の存在下で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物又は他のトリフルオロメタンスルホニル化剤との反応により、製造することができる。好適な塩基としては、ピリジン及び 2,6-ジ-t-ブチルピリジンが挙げられる。反応は、好ましくは $-78 \sim 120$ の温度で、最も好ましくは、 $-78 \sim 0$ の温度で行われる。

【0069】

X が水素、ハロゲン、 OSO_2CF_3 、 NHR^1 、OH 又は好適な有機金属基である式 XII のある種の化合物は、上記方法 A から C で記載された手順と同様の手順で製造することができ、ここで、X は、スキーム 1 ~ 3 で表された式において、 $\text{A}-\text{Ar}^2$ と置換わる。

【0070】

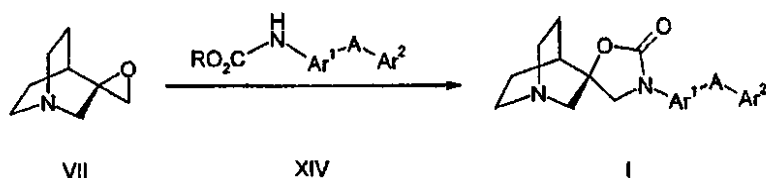
Y が水素、ハロゲン、 OSO_2CF_3 、 NHR^1 、OH 又は好適な有機金属基である式 XII の化合物は市販されており、合成有機化学の文献に記載され、又は本明細書に記載された方法で、又は合成有機化学の当業者に知られた方法で、製造することができる。

【0071】

方法 E

【化 12】

スキーム 5



スキーム 5 の式 XIV において、 $\text{RO}_2\text{CNH}-\text{Ar}^1$ は Ar^1 における R^2 部分を表し、式 I の Q で表される R^2 の存在になる。R は、 RO_2C が脱離基として OR の排除を伴う分子内カルボニル化剤として挙動する様な、脂肪族又は芳香族基である。好適な R 基は、メチル、エチル又はフェニル基の様な、単純なアルキル基及びアリール基を含む。好ましい R 基はメチル基である。

【0072】

方法 E は、化合物 XIV によるエポキシド VII の開環反応と、それに続く式 I の化合物のオキサゾリジノン環を形成する環化反応の 2 反応から成る、化学的変換に関する。方法 E は、式 XIV の化合物における RO_2C 基が、その後のカルボニル化段階を経ずにカルボニル基を供与することを出いて、方法 B と同様である。二つの反応は一段階で行うことができ、好ましくは式 VII と式 XIV が触媒の存在下で結合する一段階で反応が行われる。好適な触媒としては、塩基性触媒及び相間移動触媒が挙げられる。反応は不活性溶媒中で行われる。反応は、好ましくはテトラ n-ブチルアンモニウムクロリドの様な相間移動触媒を用い、溶媒として水を用いて行われる。反応は、好ましくは昇温下で行われる。例えば、水中で反応を行う場合は、反応は好ましくは 100 で行う。

【0073】

式 VI、VIII 及び XIV の化合物は、市販されており、合成有機化学の文献に記載されており、又は合成有機化学分野の当業者によく知られた方法で製造される。化合物は、又、より簡単な前駆体から製造することができ、その前駆体により、リンカー A による Ar^1 と Ar^2 の連結が、本明細書の方法 D に記載された方法と同様の方法でのクロス・カップリングにより形成される。該前駆体は市販されており、合成有機化学の文献に記載されており、又は合成有機化学分野の当業者によく知られた方法で製造される。

【0074】

10

20

30

40

50

本発明の化合物、又は本発明の化合物の合成で使用される中間体における芳香族置換基は、芳香族置換反応、及び現在の置換基を修飾するための官能基変換反応、又はそれらの組合せを採用することにより導入することができるということは、当業者により理解されるであろう。その様な反応は、上記のプロセスに先立って、又はその直後に達成される。その様な手順に対する試薬と反応条件は当該技術分野では公知である。採用し得る具体的な手順の例としては、例えば、ニトロ化、ハロゲン化又はアシル化の様な芳香環の親電子官能化；例えば、接触水素化の様な還元によるニトロ基のアミノ基への転換；アミノ基又はヒドロキシル基のアシル化、アルキル化、スルホニル化；中間体のジアゾニウム塩への転換、それに続くジアゾニウム塩の親核的、又はフリーラジカル置換反応によるアミノ基の他の官能基による置換；又は他の官能基による、例えば、親核的又は有機金属触媒による置換反応による、ハロゲンの置換反応が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0075】

必要に応じて、ヒドロキシ、アミノ又は他の反応性基は、標準手法により保護基を用いて保護することができる。上記の反応は、通常、特に断らない限り、約1気圧から約3気圧下、好ましくは常圧下（約1気圧）で行われる。

特に断らない限り、上記の反応は、不活性雰囲気下で、好ましくは窒素雰囲気下で行われる。

【0076】

本発明の化合物及び中間体は、標準の手法により反応混合物から分離することができる。

20

【0077】

言及し得る式Iの化合物の酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩のような鉱酸塩類；ギ酸、酢酸、マレイン酸、安息香酸、酒石酸及びフマル酸塩の様な有機酸類と形成した塩類が挙げられる。

【0078】

式Iの化合物の酸付加塩は、遊離塩基又はそれらの塩、エナンチオマー又は保護基で保護された誘導体を、1当量以上の適切な酸と反応させることにより形成することができる。反応は、塩が不溶な溶媒又は媒体中で、又は塩が可溶な溶媒中で、例えば、水、ジオキサン、エタノール、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル、又は溶媒の混合物中で行うことができ、これらは、真空下で、又は凍結乾燥により除去することができる。反応はメタセシス・プロセスで行うことができ、又はイオン交換樹脂上で行われる。

30

【0079】

式Iの化合物は、互変異性体又はエナンチオマーの形態で存在し、それらの全てが、本発明の範囲に包含される。種々の光学異性体は、例えば、分別結晶化又はキラルHPLCの様な慣用技術を用いて、化合物のラセミ体混合物を分離することにより、単離することができる。別法として、個々のエナンチオマーは、ラセミ化が発生しない反応条件下で、適切な光学活性な出発物質を反応させることにより得ることができる。

【実施例】

【0080】

市販の試薬は、更に精製することなく用いた。質量スペクトルは、HP-1100 HPLC、及びイオン化手法としてAPCIを用いたMicromass社製のLCZ質量スペクトロメータを採用したHPLC-MSシステムを用いて記録し、親分子イオンのm/zで報告した。室温は、20~25を意味する。(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン及び他の前駆体は、Mullen et al. (2000) J. Med. Chem. 43, 4045-4050に記載された通り製造した。実施例の化合物の放射性同位体標識化合物は、-7-アセチルコリン受容体に結合し、及びその活性を作動的、部分作動的又は拮抗的に調節する新規な医薬化合物を発見するためのスクリーニングに有用である。その様な放射性同位体標識化合物は、放射性同位体で標識された出発物質を組み込むことによって、又は、トリチウムの場合、既知の方法により水素をトリチウムに交換することによって合成される。既

40

50

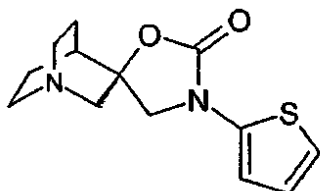
知の方法としては、(1)親電子ハロゲン化とそれに続くトリチウム源存在下でのハロゲンの還元、例えば、パラジウム触媒存在下でのトリチウムガスを用いた水素化、又は(2)トリチウムガスと好適な有機金属(例えば、パラジウム)触媒の存在下で行われる水素とトリチウムの交換、が挙げられる。

【0081】

製造 1

(R)-3'-(チオフエン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン

【化13】



10

(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン(505 mg, 3.58 mmol)、5-ブロモチオフエン(1.75 g, 10.74 mmol)、ヨウ化銅(I)(69 mg, 0.36 mmol)及び炭酸カリウム(495 mg, 3.58 mmol)を120 で一夜攪拌した。室温に戻した後、クロロホルム中アンモニア添加メタノールのグラジエント溶出液を用いて、混合物をフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、標題の化合物を黄色固体(450 mg)として得た。m/z: 265 (MH⁺)。

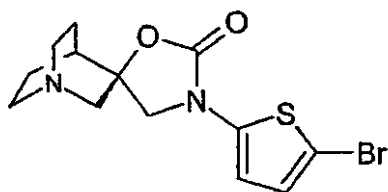
20

【0082】

製造 2

(R)-3'-(5-ブロモチオフエン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン

【化14】



30

(R)-3'-(チオフエン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン(425 mg, 1.61 mmol)及びN-ブロモスクシンイミド(287 mg, 1.61 mmol)をDMF(7 ml)中で、80、3時間攪拌した。混合物を室温に冷まし、次いでクロロホルムで希釈し、炭酸カリウム水溶液、次いでブラインで洗浄し、その後硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発した。クロロホルム中アンモニア添加メタノールのグラジエント溶出液を用いて、残留物をフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、標題の化合物を黄色固体(415 mg)として得た。m/z: 343、345 (MH⁺)。

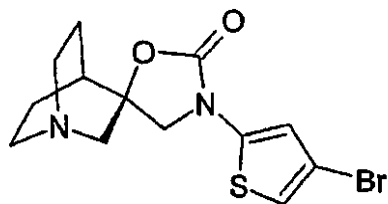
40

【0083】

製造 3

(R)-3'-(4-ブロモチオフエン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン

【化 15】



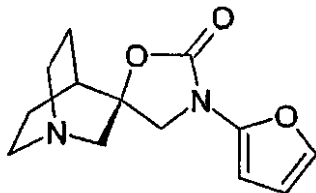
(S) - スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン (471 mg、2.58 mmol)、2,4 - ジブロモチフェン (1.875 g、7.75 mmol e)、ヨウ化銅 (I) (492 mg、2.58 mmol)、炭酸カリウム (715 mg、5.17 mmol) 及びエチレンジアミン (170 μ L、2.58 mmol) を、1,4 - ジオキサン (5 mL) 中で、110 で一夜攪拌した。溶液を冷まし、次いで濾過し、水酸化アンモニウム水溶液で洗浄し、溶媒を蒸発した。クロロホルム中アンモニア添加メタノールのグラジエント溶出液を用いて、残留物をフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、標題の化合物を黄色固体 (560 mg) として得た。m / z : 343、345 (MH^+)。

【0084】

製造 4

(R) - 3 ' - (フラン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

【化 16】



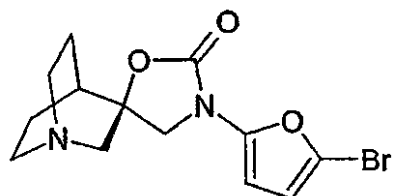
標題の化合物を、(S) - スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン及び 2 - ブロモフランから製造 3 に記載された方法と同様の方法を用いて製造した。標題の化合物を、薄黄色固体 (1.49 g) として得た。m / z : 249 (MH^+)。

【0085】

製造 5

(R) - 3 ' - (5 - ブロモフラン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

【化 17】



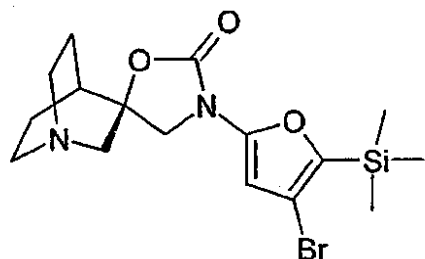
(R) - 3 ' - (フラン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オンから製造 2 に記載された方法と同様の方法により、標題の化合物を製造した。標題の化合物を薄黄色固体 (1.70 g) として得た。m / z : 327、329 (MH^+)。

【0086】

製造 6

(R) - 3 ' - [4 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチルシリル) フラン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

【化 18】

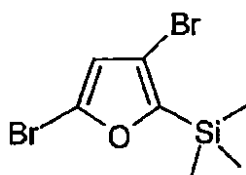


【0087】

10

(a) 2,4 - ジブromo - 5 - (トリメチルシリル) フラン

【化 19】



リチウムジイソプロピルアミド (1.8 M、ヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液中、16.0 mL、28.8 mmol) を無水エーテル (20 mL) 中の 2,3 - ジブromoフラン (5.0 g、22.14 mmol) 溶液に加えて、-78 で攪拌した。10 分後、トリメチルシリルクロリド (3.65 mL、28.8 mmol) を -78 で加え、次いで反応混合物を室温に戻し、更に 1 時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした後、反応混合物を水とエーテル間で分配した。エーテル層を水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発した。残留物を、ヘキサンを用いてフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、副題の化合物を黄色油状物質 (8.50 g) として得た。m/z : 297、299、301 (MH⁺)。粗生成物を、更に精製することなく次の段階で使用した。

20

【0088】

(b) (R) - 3' - [4 - ブromo - 5 - (トリメチルシリル) フラン - 2 - イル]スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン
(S) - スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び 2,4 - ジブromo - 5 - (トリメチルシリル) フランから製造 3 に記載された方法と同様の方法で、標題の化合物を製造した。標題の化合物を薄黄色固体 (577 mg) として得た。m/z : 399、401 (MH⁺)。

30

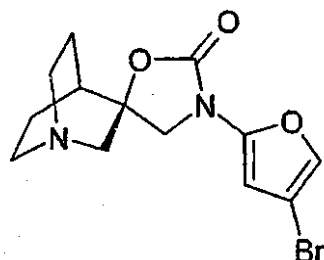
【0089】

製造 7

(R) - 3' - (4 - ブromoフラン - 2 - イル)スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化 20】

40



テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (1 M のテトラヒドロフラン溶液、2.2 mL、2.20 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) 中の (R) - 3' - [4 - ブ

50

ロモ - 5 - (トリメチルシリル)フラン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン(577mg、1.44mmol)に加えた。溶液を70 (浴温)で6時間加熱した。反応混合物を蒸発乾固し、残留物を、溶出液としてクロロホルム中アンモニア添加メタノールのグラジエント溶出液を用いて、フラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、標題化合物を薄茶色固体(387mg)として得た。 m/z : 327、329 (MH^+)。

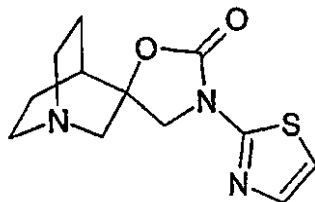
【0090】

製造 8

3' - (チアゾール - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

10

【化21】

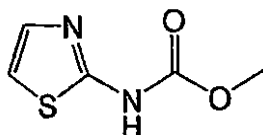


【0091】

(a) N - (チアゾール - 2 - イル)カルバミド酸メチル

【化22】

20



無水テトラヒドロフラン(200mL)中の2 - アミノチアゾール(10.00g、99.86mmol)、トリエチルアミン(20.2g、200mmol)及び触媒量の4 - (N,N - ジメチルアミノ)ピリジンを、0 で撹拌した。クロロギ酸メチル(18.9g、200mmol)を、0 でゆっくりと混合物へ加えた。それから反応混合物を室温で数時間撹拌した。テトラヒドロフランを蒸発し、残留物をクロロホルムに溶解し、生成した溶液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、次いで溶媒を蒸発した。残留物を、クロロホルム中アンモニア添加メタノールのグラジエント溶出液を用いてフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、副題化合物を薄黄色固体(17.0g)として得た。 m/z : 159 (MH^+)。

30

【0092】

(b) 3' - (チアゾール - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,2' - オキシラン] - N1 - トリヒドロボロン(3.00g、19.6mmol)、N - (チアゾール - 2 - イル)カルバミド酸メチル(3.90g、23.5mmol)及びテトラ - n - ブチルアンモニウムクロリド(1.09g、3.92mmol)を水中(30mL)で懸濁し、そして反応混合物を80 で一夜撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、収集した固体を少量の水で洗浄した。固体をアセトン(60mL)に溶解し、6mLの濃塩酸を加えた。混合物を室温で一夜撹拌した。溶媒を混合物から蒸発し、残留物を炭酸カリウム水溶液とクロロホルム間で分配した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発し、標題化合物を薄青色固体(3.30g)として得た。 m/z : 266 (MH^+)。

40

【0093】

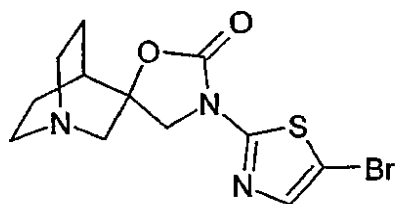
製造 9

3' - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

50

方法 I

【化 2 3】



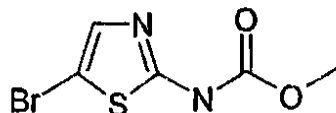
N,N - ジメチルホルムアミド (1 5 m L) 溶液中の 3' - (チアゾール - 2 - イル)
スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5' - オキサゾリジン] - 2' -
オン (2 . 8 0 g 、 1 0 . 5 5 m m o l) 及び N - プロモスクシンイミド (3 . 9 0 g 、 2
1 . 8 6 m m o l e) を含む溶液を室温で一夜攪拌した。混合物をクロロホルムで希釈し
、飽和炭酸カリウム水溶液で洗浄し、そしてブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥
し、次いで溶媒を蒸発した。クロロホルム中アンモニア添加メタノールのグラジエント溶
出液を用いてフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、標題化合物を薄青色固体 (1 .
7 0 g) として得た。m / z : 3 4 3 、 3 4 5 (M H ⁺) 。

【 0 0 9 4 】

方法 II

(a) N - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) カルバミド酸メチル

【化 2 4】



標題化合物を 2 - アミノ - 5 - プロモチアゾールから、製造 8 a に記載の方法と同様の
方法で製造した。標題化合物を黄色固体 (4 . 1 0 g) として得た。m / z : 2 3 7 、 2
3 9 (M H ⁺) 。

【 0 0 9 5 】

(b) 3' - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2]
] オクタン - 3 , 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

標題化合物を、スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 2' - オキシラ
ン] - N 1 - トリヒドロボロン及び N - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) カルバミド
酸メチルから、製造 8 b に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物を薄青色固体
(6 5 0 m g) として得た。m / z : 3 4 4 、 3 4 6 (M H ⁺) 。

【 0 0 9 6 】

実施例 1

(R) - 3' - (5 - フェニルチオフエン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2 .
2 . 2] オクタン - 3 , 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化 2 5】



(R) - 3' - (5 - プロモチオフエン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2 .
2 . 2] オクタン - 3 , 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン (8 0 m g 、 0 . 2 3 m m o
1) 、 フェニルボロン酸 (3 1 m g 、 0 . 2 6 m m o l) 、 炭酸カリウム (1 0 5 m g 、
0 . 7 6 m m o l) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (7 m

10

20

30

40

50

g、0.006 mmol) をエタノール / 1,2 - ジメトキシエタン (1 : 4 容量比、2 mL) 溶液中で、100 で4時間、還流下で加熱した。溶液を冷まし、それから濾過し、溶媒を蒸発した。クロロホルム中アンモニア添加メタノールのグラジエント溶出液を用いてフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、標題化合物を薄黄色固体 (59 mg) として得た。m/z : 341 (MH⁺)。

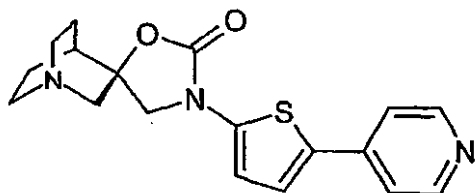
【0097】

実施例 2

(R) - 3' - [5 - (4 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化26】

10



標題化合物を、(R) - 3' - (5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及びピリジン - 4 - ボロン酸から、実施例 1 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物を薄黄色固体 (34 mg) として得た。m/z : 342 (MH⁺)。

20

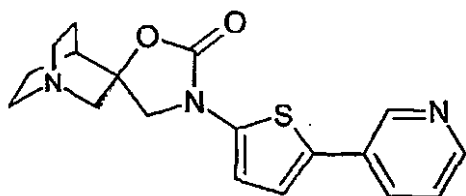
【0098】

実施例 3

(R) - 3' - [5 - (3 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化27】

30



標題の化合物を、(R) - 3' - (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及びピリジン - 3 - ボロン酸から、実施例 1 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題の化合物を、オフホワイトの固体 (24 mg) として得た。m/z : 342 (MH⁺)。

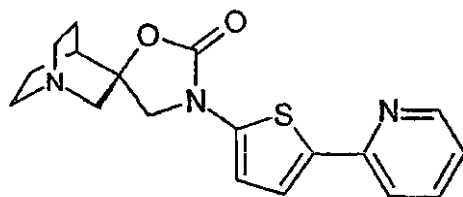
【0099】

実施例 4

(R) - 3' - [5 - (2 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化28】

40



(R) - 3' - (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン (108 mg、0.31 mmol)、2 - トリ - n - ブチルスタンニルピリジン (218 mg、0.50 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (36 mg、0.03 mmol)

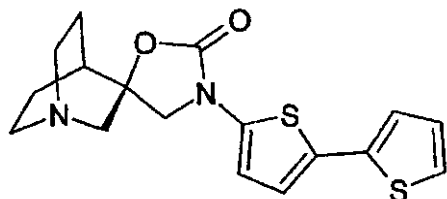
50

1) をトルエン中 (3.5 mL) で 100、5 時間加熱した。溶液を濾過し、クロロホルム中アンモニア添加メタノールのグラジエント溶出液を用いて、フラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、標題化合物を薄青色固体 (73 mg) として得た。m/z : 342 (MH⁺)。

【0100】

実施例 5

(R) - 3' - [5 - (チオフエン - 2 - イル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン
【化 29】



10

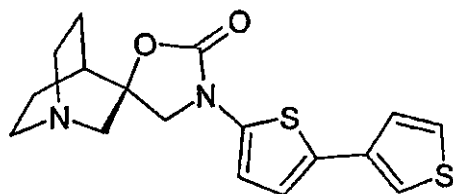
標題の化合物を、(R) - 3' - (5 - ブロモチオフエン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び 2 - (トリ - n - プチルスタンニル) チオフエンから、実施例 4 に記載の方法と同様の方法で製造した。フラッシュ・クロマトグラフィーで得られた固体を、C₁₈ カラムと、溶出液として、5 ~ 45 % アセトニトリル / 水 (各溶媒には、0.1 % トリフルオロ酢酸を緩衝液として含む) のグラジエント溶出液を用いて、逆相 HPLC で更に精製した。生成物を含有する画分を蒸発した。残留物を、飽和炭酸カリウム水溶液とクロロホルム間で分配した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発し、標題化合物を、オフホワイトの固体 (100 mg) として得た。m/z : 347 (MH⁺)。

20

【0101】

実施例 6

(R) - 3' - [5 - (チオフエン - 3 - イル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン
【化 30】



30

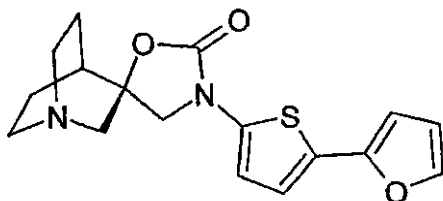
標題の化合物を、(R) - 3' - (5 - ブロモチオフエン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及びチオフエン - 3 - ボロン酸から、実施例 2 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題の化合物を薄青色固体 (118 mg) として得た。m/z : 347 (MH⁺)。

【0102】

40

実施例 7

(R) - 3' - [5 - (フラン - 2 - イル) チオフエン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン
【化 31】



50

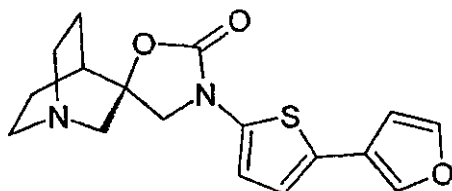
標題の化合物を、(R) - 3' - (5 - プロモチオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び2 - (トリ - n - ブチルスタンニル)フランから、実施例5に記載の方法と同様の方法で製造した。標題の化合物を薄青色固体(52mg)として得た。 m/z : 347 (MH^+)。

【0103】

実施例8

(R) - 3' - [5 - (フラン - 3 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化32】



10

標題の化合物を、(R) - 3' - (5 - プロモチオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及びフラン - 3 - ボロン酸から、実施例2に記載の方法と同様の方法で製造した。標題の化合物を薄青色固体(45mg)として得た。 m/z : 347 (MH^+)。

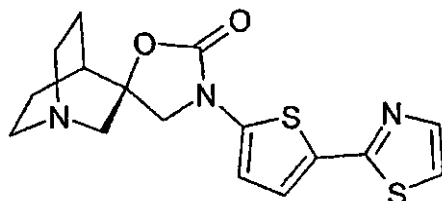
【0104】

20

実施例9

(R) - 3' - [5 - (チアゾール - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化33】



30

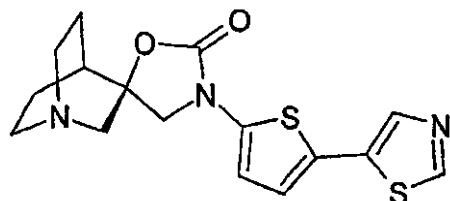
標題の化合物を、(R) - 3' - (5 - プロモチオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び2 - (トリ - n - ブチルスタンニル)チアゾールから、実施例5に記載の方法と同様の方法で製造した。標題の化合物を薄青色固体(9mg)として得た。 m/z : 348 (MH^+)。

【0105】

実施例10

(R) - 3' - [5 - (チアゾール - 5 - イル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化34】



40

標題の化合物を、(R) - 3' - (5 - プロモチオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び5 - (トリ - n - ブチルスタンニル)チアゾールから、実施例5に記載の方法と同様の方法で製造した。標題の化合物を薄青色固体(31mg)として得た。 m/z : 348 (MH^+)。

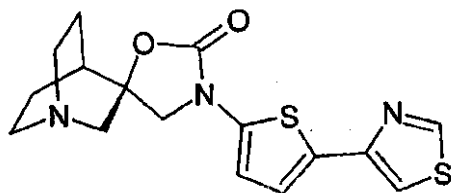
50

【 0 1 0 6 】

実施例 1 1

(R) - 3 ' - [5 - (チアゾール - 4 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

【 化 3 5 】



10

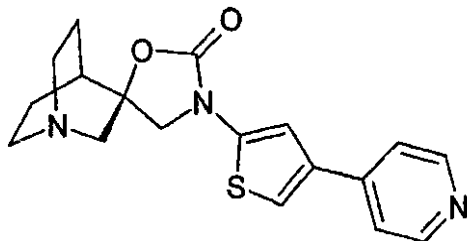
標題の化合物を、(R) - 3 ' - (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン及び 4 - (トリ - n - ブチルスタンニル) チアゾールから、実施例 5 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題の化合物を薄青色固体 (27 mg) として得た。m / z : 348 (M H ⁺)

【 0 1 0 7 】

実施例 1 2

(R) - 3 ' - [4 - (4 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

【 化 3 6 】



20

標題の化合物を、(R) - 3 ' - (4 - ブロモチオフェン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン及びピリジン - 4 - ボロン酸から、実施例 1 に記載の方法と同様の方法で製造した。フラッシュ・クロマトグラフィーで精製した固体を、更に Phenomenex (登録商標) Polar RP カラムと、溶出液として 5 ~ 45 % アセトニトリル / 水 (各溶媒には、0.1 % トリフルオロ酢酸を緩衝液として含む) のグラジエント溶出液を用いて、逆相 HPLC で精製した。残留物を飽和炭酸カリウム水溶液とクロロホルム間で分配し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発して、標題化合物を薄青色固体 (74 mg) として得た。m / z : 342 (M H ⁺)。

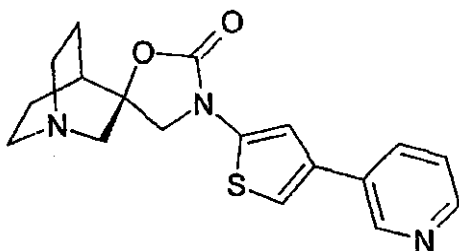
30

【 0 1 0 8 】

実施例 1 3

(R) - 3 ' - [4 - (3 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

【 化 3 7 】



40

50

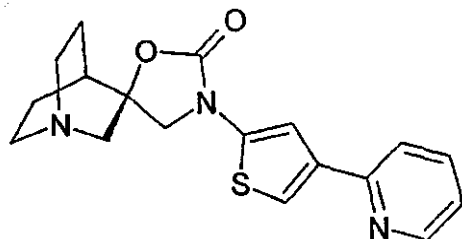
標題の化合物を、(R) - 3' - (4 - ブロモチオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及びピリジン - 3 - ボロン酸から、実施例 12 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物を薄青色固体 (73 mg) として得た。m/z : 342 (MH⁺)。

【0109】

実施例 14

(R) - 3' - [4 - (2 - ピリジル)チオフェン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化38】



10

標題の化合物を、(R) - 3' - (4 - ブロモチオフェン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び 2 - (トリ - n - ブチルスタンニル)ピリジンから、実施例 5 に記載の方法と同様の方法で製造した。フラッシュ・クロマトグラフィーから精製した固体を、更に Polar 逆相カラムと、溶出液として 5 ~ 45 % アセトニトリル / 水 (各溶媒には、0.1 % トリフルオロ酢酸を緩衝液として含む) のグラジエント溶出液を用いて、逆相 HPLC で精製した。生成物を含む画分を蒸発した。残留物を飽和炭酸カリウム水溶液とクロロホルム間で分配し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発し、標題化合物を薄青色固体として得た。m/z : 342 (MH⁺)。

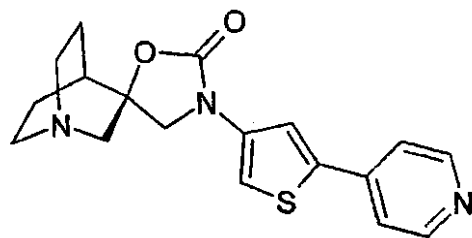
20

【0110】

実施例 15

(R) - 3' - [2 - (4 - ピリジル)チオフェン - 4 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化39】

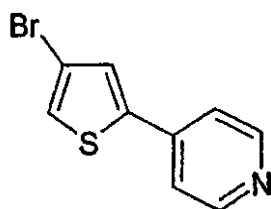


30

【0111】

(a) 4 - ブロモ - 2 - (4 - ピリジル)チオフェン

【化40】



40

2,4 - ジブロモチオフェン (2.97 g、12.28 mmol)、ピリジン - 4 - ボロン酸 (1.50 g、12.28 mmol)、炭酸カリウム (5.52 g、39.91 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (426 mg、0.38

50

mmol) をエタノール / 1,2 - ジメトキシエタン (1 : 4 容量比、100 mL) 中で、100、7 時間還流した。溶液を冷まし、次いで濾過し、蒸発した。残留物を、ヘキサン中酢酸エチルのグラジエント溶出液を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、副題の化合物を黄色の固体 (1.52 g) として得た。m/z : 240、242 (MH⁺)。

【0112】

(b) (R) - 3' - (2 - (4 - ピリジル) チオフェン - 4 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

標題の化合物を、(S) - スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び 4 - ブロモ - 2 - (4 - ピリジル) チオフェンから、2 当量のヨウ化銅 (I) を用いて、製造 3 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物 (1.70 g) を薄黄色固体として得た。m/z : 342 (MH⁺)。

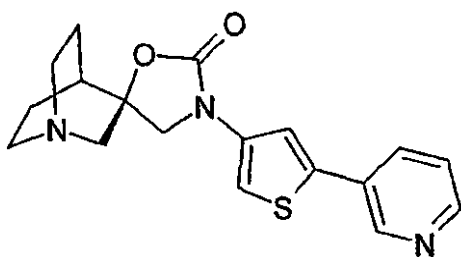
10

【0113】

実施例 16

(R) - 3' - (2 - (3 - ピリジル) チオフェン - 4 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化 4 1】

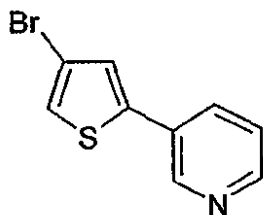


20

【0114】

(a) 4 - ブロモ - 2 - (3 - ピリジル) チオフェン

【化 4 2】



30

標題の化合物を、2,4 - ジブロモチオフェン及びピリジン - 3 - ボロン酸から、4 - ブロモ - 2 - (4 - ピリジル) チオフェンを製造した実施例 15 に記載の方法と同様の方法で製造した。副題化合物 (2.30 g) を薄青色固体として得た。m/z : 240、242 (MH⁺)。

【0115】

(b) (R) - 3' - [2 - (3 - ピリジル) チオフェン - 4 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

40

標題の化合物を、(S) - スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び 4 - ブロモ - 2 - (3 - ピリジル) チオフェンから、製造 3 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物 (800 mg) を薄黄色固体として得た。m/z : 342 (MH⁺)。

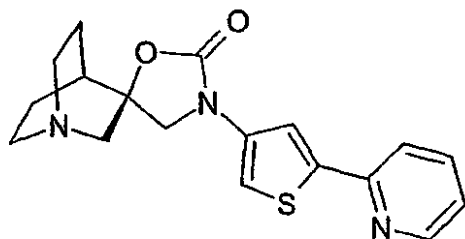
【0116】

実施例 17

(R) - 3' - [2 - (2 - ピリジル) チオフェン - 4 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

50

【化 4 3】

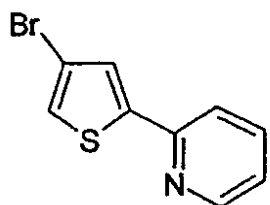


【0 1 1 7】

10

(a) 4 - ブロモ - 2 - (2 - ピリジル) チオフェン

【化 4 4】



2, 4 - ジブロモチオフェン (6 9 5 m g 、 2 . 8 7 m m o l) 、 2 - (トリ - n - ブチルスタンニル) ピリジン (8 3 0 m g 、 1 . 9 2 m m o l) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2 2 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) を 3 m L のトルエン中 1 2 0 ° で、一夜還流した。固体残留物を濾過して除去した後、反応混合物を、ヘキサン中酢酸エチルのグラジエント溶出液を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 (3 4 0 m g) をベージュ色固体として得た。m / z : 2 4 0 、 2 4 2 (M H ⁺) 。

20

【0 1 1 8】

(b) (R) - 3 ' - [2 - (2 - ピリジル) チオフェン - 4 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

標題の化合物を、(S) - スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン及び 4 - ブロモ - 2 - (2 - ピリジル) チオフェンから製造 3 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物 (1 4 0 m g) を薄黄色固体として得た。m / z : 3 4 2 (M H ⁺) 。

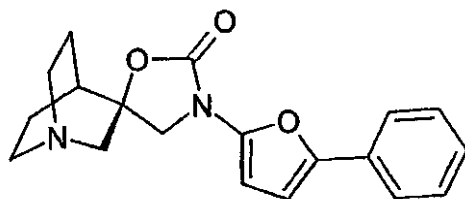
30

【0 1 1 9】

実施例 1 8

(R) - 3 ' - (5 - フェニルフラン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

【化 4 5】



40

標題の化合物を、(R) - 3 ' - (5 - ブロモフラン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン及びフェニルボロン酸から、実施例 1 2 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物 (4 9 m g) を薄黄色固体として得た。m / z : 3 2 5 (M H ⁺) 。

【0 1 2 0】

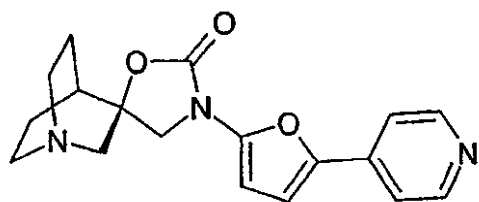
実施例 1 9

(R) - 3 ' - [5 - (4 - ピリジル) フラン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [

50

2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化 4 6】



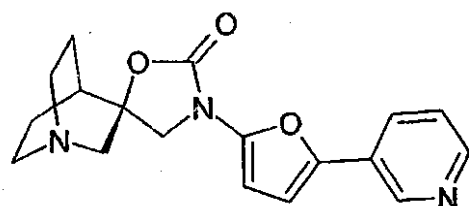
標題の化合物を、(R) - 3' - (5 - ブロモフラン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及びピリジン - 4 - ボロン酸から、実施例 12 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物 (701 mg) を薄青色固体として得た。m/z : 326 (MH⁺)。 10

【0121】

実施例 20

(R) - 3' - [5 - (3 - ピリジル)フラン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化 4 7】



20

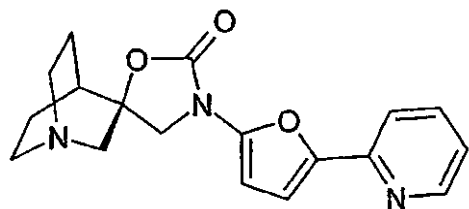
標題の化合物を、(R) - 3' - (5 - ブロモフラン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及びピリジン - 3 - ボロン酸から、実施例 12 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物 (206 mg) を薄青色固体として得た。m/z : 326 (MH⁺)。

【0122】

実施例 21

(R) - 3' - [5 - (2 - ピリジル)フラン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン 30

【化 4 8】



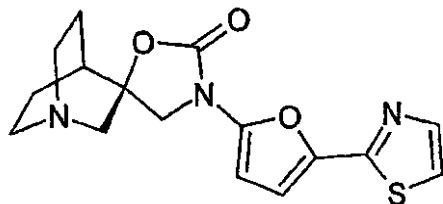
標題の化合物を、(R) - 3' - (5 - ブロモフラン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び 2 - (トリ - n - ブチルスタンニル)ピリジンから、実施例 14 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物 (356 mg) をオフホワイトの固体として得た。m/z : 326 (MH⁺)。 40

【0123】

実施例 22

(R) - 3' - [5 - (チアゾール - 2 - イル)フラン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化 4 9】



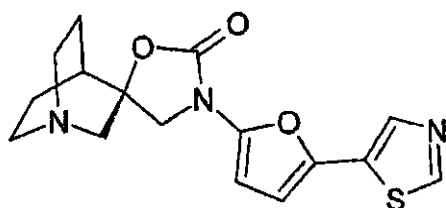
標題の化合物を、(R) - 3' - (5 - ブロモフラン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び2 - (トリ - n - ブチルスタンニル)チアゾールから、実施例 1 4 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物(19 mg)を薄青色固体として得た。m/z : 332 (MH⁺)。 10

【0124】

実施例 2 3

(R) - 3' - [5 - (チアゾール - 5 - イル)フラン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化 5 0】



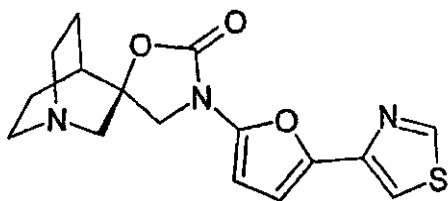
標題の化合物を、(R) - 3' - (5 - ブロモフラン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び5 - (トリ - n - ブチルスタンニル)チアゾールから、実施例 1 4 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物(40 mg)を薄青色固体として得た。m/z : 332 (MH⁺)。 20

【0125】

実施例 2 4

(R) - 3' - [5 - (チアゾール - 4 - イル)フラン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン 30

【化 5 1】



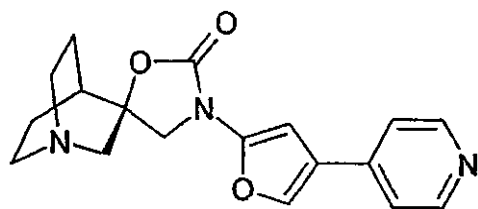
標題の化合物を、(R) - 3' - (5 - ブロモフラン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び4 - (トリ - n - ブチルスタンニル)チアゾールから、実施例 1 4 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物(81 mg)を薄青色固体として得た。m/z : 332 (MH⁺)。 40

【0126】

実施例 2 5

(R) - 3' - [4 - (4 - ピリジル)フラン - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化 5 2】



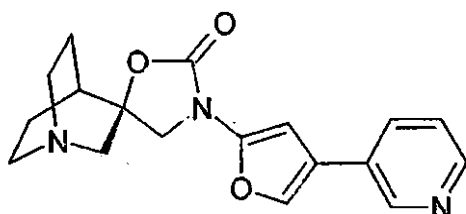
標題の化合物を、(R)-3'-(4-ブロモフラン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン及び4-(トリ-n-ブチルスタンニル)ピリジンから、実施例14に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物(21mg)を薄青色固体として得た。m/z: 326 (MH⁺)。

【 0 1 2 7 】

实施例 26

(R) - 3 ' - [4 - (3 - ヒリジル) フラン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

【化 5 3】



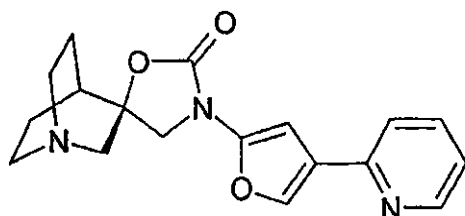
標題の化合物を、(R)-3'-(4-ブロモフラン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン及びピリジン-3-ボロン酸から、実施例12に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物(105mg)を薄青色固体として得た。m/z: 326 (MH⁺)。

【 0 1 2 8 】

实施例 27

(R) - 3 ' - [4 - (2 - ピリジル) フラン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

【化 5 4】



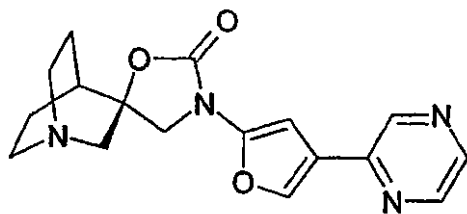
標題の化合物を、(R)-3'-(4-プロモフラン-2-イル)スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン及び2-(トリ-n-ブチルスタンニル)ピリジンから、実施例14に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物(20mg)を薄青色固体として得た。m/z: 326 (MH⁺)。 40

【 0 1 2 9 】

实施例 28

(R) - 3 ' - (4 - (ピラジン - 2 - イル) フラン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシ
クロ [2.2.2] オクタン - 3,5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

【化 5 5】



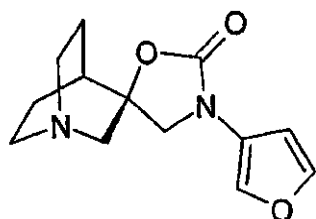
標題の化合物を、(R) - 3' - (4 - ブロモフラン - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び2 - (トリ - n - ブチルスタンニル)ピラジンから、実施例 14 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物(2 mg)を薄青色固体として得た。m/z : 327 (MH⁺)。 10

【0130】

実施例 29

(R) - 3' - (フラン - 3 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化 5 6】



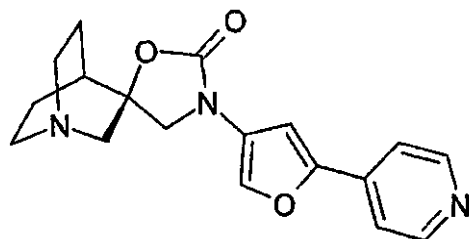
標題の化合物を、(S) - スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び3 - ブロモフランから、製造 3 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物(445 mg)を薄黄色固体として得た。m/z : 249 (MH⁺)。 20

【0131】

実施例 30

(R) - 3' - [2 - (4 - ピリジル)フラン - 4 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

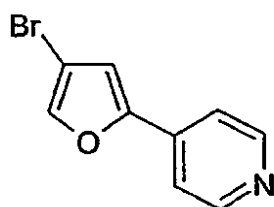
【化 5 7】



【0132】

(a) 4 - ブロモ - 2 - (4 - ピリジル) - フラン

【化 5 8】



2,4 - ジブロモ - 5 - (トリメチルシリル)フラン(8.97 g)及びピリジン - 4 - 50

ボロン酸 (1.85 g、15.1 mmol)、炭酸カリウム (6.24 g、45.2 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (435 mg、0.38 mmol) を、エタノール/1,2-ジメトキシエタン (1:4 容量比、100 mL) 中で、100℃、6時間還流下で加熱した。溶液を冷まし、次いで濾過し、溶媒を蒸発した。残留物をヘキサン中酢酸エチルのグラジエント溶出液を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 (1.45 g) を薄茶色固体として得た。m/z: 224、226 (MH⁺)。

【0133】

(b) (R) - 3' - [2 - (4 - ピリジル) フラン - 4 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

10

標題の化合物を、(S) - スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び4 - ブロモ - 2 - (4 - ピリジル) フランから、4当量のヨウ化銅(I)を用いて、製造3に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物 (124 mg) を薄黄色固体として得た。m/z: 342 (MH⁺)。

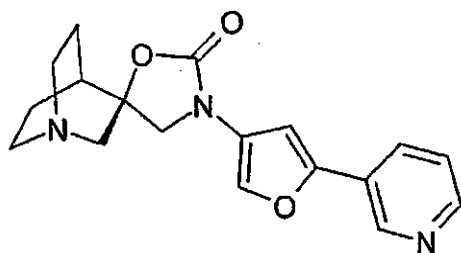
【0134】

実施例 31

(R) - 3' - [2 - (3 - ピリジル) フラン - 4 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化59】

20

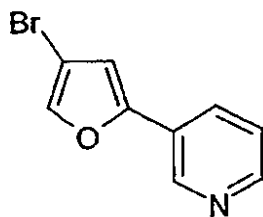


【0135】

(a) 4 - ブロモ - 2 - (3 - ピリジル) フラン

【化60】

30



副題の化合物を、4 - ブロモ - 2 - (4 - ピリジル) - フランを、2,4 - ジブロモ - 5 - (トリメチルシリル) フラン及びピリジン - 3 - ボロン酸から製造する方法に記載された方法と同様の方法で製造した。副題化合物 (725 mg) をベージュ色固体として得た。m/z: 224、226 (MH⁺)。

40

【0136】

(b) (R) - 3' - [2 - (3 - ピリジル) フラン - 4 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

標題の化合物を、(S) - スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び3 - ブロモ - 5 - (3 - ピリジル) - フランから、3当量のヨウ化銅(I)を用いて、製造3に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物 (119 mg) を薄黄色固体として得た。m/z: 342 (MH⁺)。

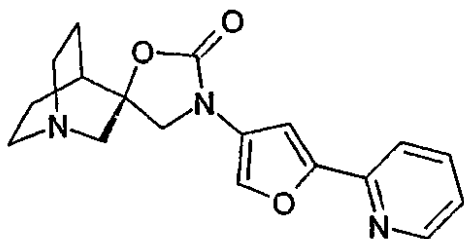
【0137】

実施例 32

50

(R) - 3 ' - [2 - (2 - ピリジル) フラン - 4 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

【化 6 1】

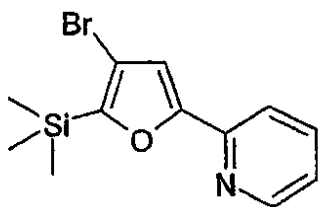


10

【 0 1 3 8 】

(a) 3 - ブロモ - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - (トリメチルシリル) フラン

【化 6 2】



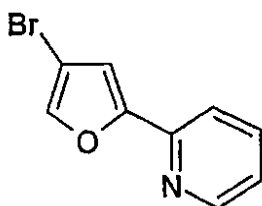
標題の化合物を、3,5-ジブromo-2-(トリメチルシリル)フラン及び2-(トリ-n-ブチルスタンニル)ピリジンから、4-ブromo-2-(2-ピリジル)チオフェンを製造する方法と同様の方法で製造した。標題化合物(4.96g)を薄茶色固体として得た。 m/z : 296、298 (MH^+)。

20

【 0 1 3 9 】

(b) 4 - ブロモ - 2 - (2 - ピリジル) - フラン

【化 6 3】



30

テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド(テトラヒドロフラン1M溶液、25.1 mL、25.11 mmol)をテトラヒドロフラン(50 mL)溶液中の3-ブromo-5-(2-ピリジル)-3-(トリメチルシリル)フラン(4.96g、16.74 mmol)に加えた。反応混合物を70 (浴温)で、6時間加熱した。反応混合物を蒸発し、次いで残留物を、溶出液としてヘキサンを用いたフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、副題の化合物を薄茶色固体(3.02g)として得た。 m/z : 224、226 (MH^+)。

40

【 0 1 4 0 】

(c) (R) - 3 ' - [2 - (2 - ピリジル) フラン - 4 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

標題の化合物を、(S)-スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン及び3-ブromo-5-(2-ピリジル)-フランから、2当量のヨウ化銅(I)を用いて、製造3に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物(90mg)を薄黄色固体として得た。 m/z : 342 (MH^+)。

【 0 1 4 1 】

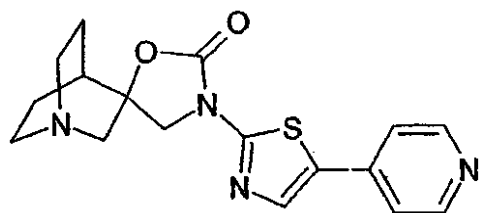
実施例 3 3

3 ' - [5 - (4 - ピリジル) チアゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 .

50

2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化64】



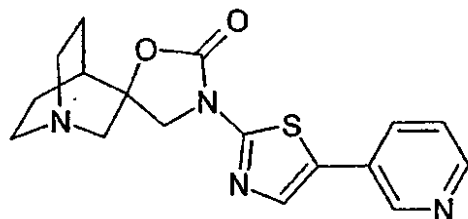
標題の化合物を、3' - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び4 - (トリ - n - ブチルスタンニル)ピリジンから、実施例14に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物(52mg)を薄青色固体として得た。 m/z : 343 (MH^+)。

【0142】

実施例34

3' - [5 - (3 - ピリジル)チアゾール - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化65】



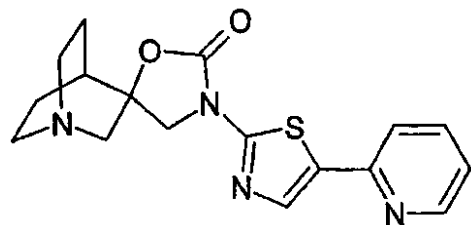
標題の化合物を、3' - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び3 - (トリ - n - ブチルスタンニル)ピリジンから、実施例14に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物(87mg)を薄青色固体として得た。 m/z : 343 (MH^+)。

【0143】

実施例35

3' - [5 - (2 - ピリジル)チアゾール - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化66】



標題の化合物を、3' - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル)スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び2 - (トリ - n - ブチルスタンニル)ピリジンから、実施例14に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物(35mg)を薄青色固体として得た。 m/z : 343 (MH^+)。

【0144】

実施例36及び37

(R) - 3' - [5 - (2 - ピリジル)チアゾール - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン(実施例36)及び
(S) - 3' - [5 - (2 - ピリジル)チアゾール - 2 - イル]スピロ[1 - アザビシクロ

10

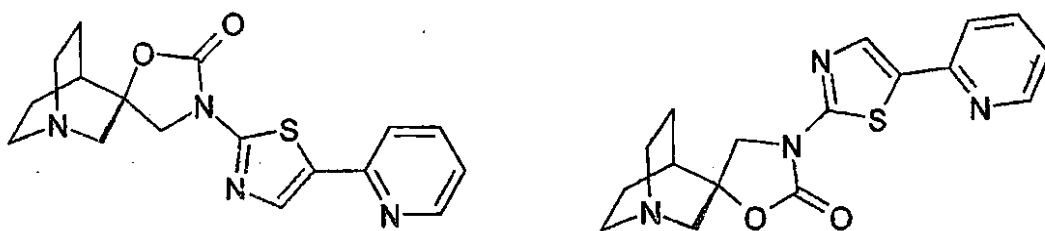
20

30

40

50

ロ[2.2.2]オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン (実施例 37)
【化 67】



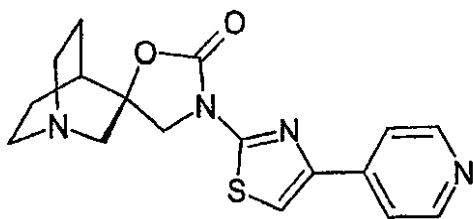
ラセミ体の 3' - [5 - (2 - ピリジル) チアゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン (実施例 35) を、キラルバック AS - H カラムと、溶出液として 0.5 % ジメチルエチルアミンを含む イソプロパノール / 超臨界二酸化炭素 (1 : 1) を用いて、キラル超臨界液体クロマトグラフィーにより、そのエナンチオマーに分離し、標題の化合物を無色の固体として得た。各エナンチオマーの m/z : 343 (MH^+)。

【 0 1 4 5 】

実施例 38

(R) - 3' - [4 - (4 - ピリジル) チアゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

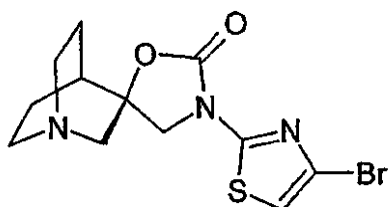
【化 68】



【 0 1 4 6 】

(a) (R) - 3' - (4 - ブロモチアゾール - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

【化 69】



水素化ナトリウム (265 mg、6.59 mmol) を N,N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の (S) - スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン (1.00 g、5.49 mmol) の溶液に加えて、室温で攪拌した。反応混合物を 50 で 30 分間加熱した。2,4 - ジブロモチアゾール (2.70 g、10.98 mmol) を反応混合物に加えて、50 で一夜攪拌を続けた。混合物を冷まし、次いで飽和アンモニウムでクエンチし、大量のクロロホルム液で希釈した。有機層を飽和炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発した。残留物を、クロロホルム中アンモニア添加メタノールのグラジエント溶出液を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、(R) - 3' - (4 - ブロモチアゾール - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン、 m/z : 344, 346 (MH^+)、及び (R) - 3' - (4,5 - ジブロモチアゾール - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン、 m/z : 422, 424, 426 (MH^+)、の

混合物 (1 : 1) から成る固体 (3 6 9 m g) を得た。

【 0 1 4 7 】

(b) (R) - 3 ' - [4 - (4 - ピリジル) チアゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

標題の化合物を、(R) - 3 ' - (4 - ブロモチアゾール - 2 - イル) スピロ [1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン及び (R) - 3 ' - (4 , 5 - ジブロモチアゾール - 2 - イル) スピロ [1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オンの混合物と、4 - (トリ - n - ブチルスタンニル) ピリジンとの反応から、実施例 1 4 に記載の方法と同様の方法で製造した。逆相 H P L C で分離し、次いで実施例 1 4 に記載した様にして遊離の塩基に転換し、標題の化合物、 m/z : 3 4 3 (MH^+)、及び (R) - 3 ' - [4 , 5 - ジ (4 - ピリジル) チアゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン、 m/z : 4 2 0 (MH^+) を得た。

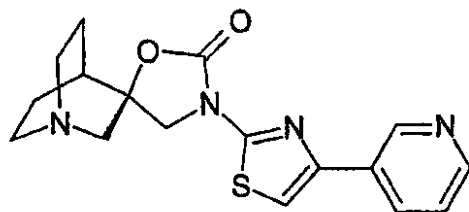
10

【 0 1 4 8 】

実施例 3 9

(R) - 3 ' - [4 - (3 - ピリジル) チアゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

【 化 7 0 】



20

標題の化合物を、3 - (トリ - n - ブチルスタンニル) ピリジンを用いて、実施例 3 8 に記載の方法と同様の方法で製造した。逆相 H P L C で精製した後、遊離の塩基に転換し、標題化合物、 m/z : 3 4 3 (MH^+)、及び (R) - 3 ' - [4 , 5 - ジ (3 - ピリジル) チアゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン (6 1 m g)、 m/z : 4 2 0 (MH^+) を固体として得た。

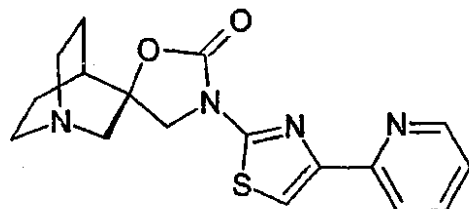
30

【 0 1 4 9 】

実施例 4 0

(R) - 3 ' - [4 - (2 - ピリジル) チアゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

【 化 7 1 】



40

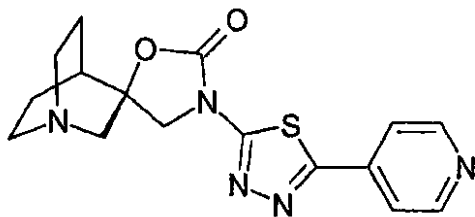
標題の化合物を、2 - (トリ - n - ブチルスタンニル) ピリジンを用いて、実施例 3 8 に記載の方法と同様の方法で製造した。逆相 H P L C で精製した後、遊離の塩基に転換し、標題化合物、 m/z : 3 4 3 (MH^+)、及び (R) - 3 ' - (4 , 5 - ジ (2 - ピリジル) チアゾール - 2 - イル) スピロ [1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン、 m/z : 4 2 0 (MH^+) を得た。

【 0 1 5 0 】

実施例 4 1

50

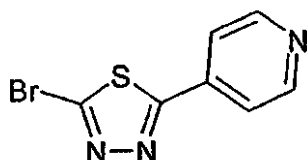
(R) - 3 ' - [5 - (4 - ピリジル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] スピロ
[1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン
【化 7 2】



10

【 0 1 5 1 】

(a) 2 - ブロモ - 5 - (4 - ピリジル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール
【化 7 3】



2 - アミノ - 5 - (4 - ピリジル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール (2 . 0 g 、 1 1 . 2 m m o l) を、48% 臭化水素酸水溶液 (5 . 6 m L) 中で懸濁させ、0 で攪拌した。臭素 (5 . 0 6 m L 、 9 8 . 8 m m o l) を、0 で混合物中に滴下して加えた。水 (1 5 m L) をゆっくり加え、次いで水 (2 . 8 m L) 中亜硝酸ナトリウム (1 . 9 7 g 、 2 8 . 6 m m o l) の溶液を加えた。0 で攪拌を更に 3 0 分間続けた。温度を 2 0 以下に保持したまま、水 (1 0 m L) 中水酸化ナトリウム (1 0 . 0 g) の溶液を反応混合物に徐々に加えた。反応混合物をクロロホルムで抽出し、クロロホルム溶液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発した。残留物をヘキサン中酢酸エチルのグラジエント溶出液を用いて、フラッシュ・クロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 (1 . 2 8 g) を褐色の固体として得た。m / z : 2 4 2 、 2 4 4 (M H ⁺) 。

20

【 0 1 5 2 】

(b) (R) - 3 ' - [5 - (4 - ピリジル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン

30

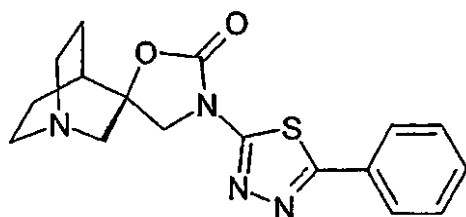
標題の化合物を、(S) - スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン及び 2 - ブロモ - 5 - (4 - ピリジル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾールから、5 当量のヨウ化銅 (I) を用いて、製造 3 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物をベージュ色固体として得た。m / z : 3 4 4 (M H ⁺) 。

【 0 1 5 3 】

実施例 4 2

(R) - 3 ' - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン
【化 7 4】

40

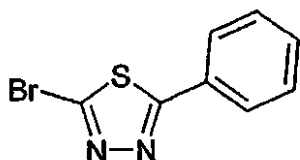


【 0 1 5 4 】

(a) 2 - ブロモ - 5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール

50

【化 7 5】



上記化合物を、2 - アミノ - 5 - フェニル - 1,3,4 - チアジアゾールから、実施 4 1 a に記載の方法と同様の方法で製造した。副題化合物を無色の固体として得た。m / z : 241、243 (MH⁺)。

【0155】

10

(b) (R) - 3' - (5 - フェニル - 1,3,4 - チアジアゾール - 2 - イル)スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

上記化合物を、(S) - スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び 2 - ブロモ - 5 - フェニル - 1,3,4 - チアジアゾールから、5 当量のヨウ化銅 (I) を用いて、製造 3 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題化合物 (180 mg) を黄色の固体として得た。m / z : 343 (MH⁺)。

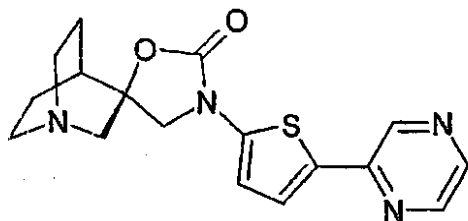
【0156】

実施例 4 3

(R) - 3' - [5 - (2 - ピラゾリル) チオフェン - 2 - イル]スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

20

【化 7 6】

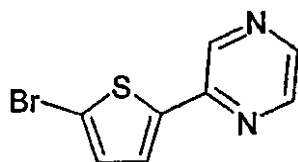


【0157】

(a) 2 - ブロモ - 5 - (2 - ピラゾリル) チオフェン

30

【化 7 7】



トルエン (50 mL) 中 2,5 - ジブロモチオフェン (5.0 mL、10.3 g、44.4 mmol)、2 - (トリ - n - ブチルスタンニル) ピラゾール (4.09 g、11.0 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.67 g、0.58 mmol) の溶液を、アルゴン雰囲気下で 6 時間還流下に加熱した。溶液を蒸発し、残留物を、シリカゲルカラムと、溶出液としてヘキサン中 0 ~ 25 % 酢酸エチルのグラジエント溶出液を用いたフラッシュ・クロマトグラフィーで精製した。生成物含有画分を蒸発し、標題の化合物 (771 mg) を固体として得た。m / z : 241、243 (MH⁺)。

40

【0158】

(b) (R) - 3' - [5 - (2 - ピラゾリル) チオフェン - 2 - イル]スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン

上記化合物を、(S) - スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3,5' - オキサゾリジン] - 2' - オン及び 2 - ブロモ - 5 - (2 - ピラゾリル) チオフェンから、3.6 当量のヨウ化銅 (I) を用いて、製造 3 に記載の方法と同様の方法で製造した。標題の化合物を薄青色固体として得た。m / z : 343 (MH⁺)。

50

【 0 1 5 9 】

本発明は、当業者が本明細書に記載したものと同様のプロセス、方法で製造することができる、以下の化合物及び薬学的に許容されるそれらの塩を代表として包含するが、これらに限定されない。

【 0 1 6 0 】

(R) - 3 ' - (5 - フェニルチオフェン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [5 - (4 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [5 - (3 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ; 10

(R) - 3 ' - [5 - (2 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [5 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [5 - (チオフェン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [5 - (フラン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [5 - (フラン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ; 20

(R) - 3 ' - [5 - (チアゾール - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [5 - (チアゾール - 4 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

【 0 1 6 1 】

(R) - 3 ' - [5 - (チアゾール - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - (4 - フェニルチオフェン - 2 - イル) スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ; 30

(R) - 3 ' - [4 - (4 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [4 - (3 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [4 - (2 - ピリジル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [4 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [4 - (チオフェン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ; 40

(R) - 3 ' - [4 - (フラン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [4 - (フラン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [4 - (チアゾール - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

【 0 1 6 2 】

(R) - 3 ' - [4 - (チアゾール - 4 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 , 5 ' - オキサゾリジン] - 2 ' - オン ;

(R) - 3 ' - [4 - (チアゾール - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - 50

【 0 1 6 3 】

(R) - 3' - [5 - (フラン - 2 - イル)フラン - 2 - イル]スピロ [1 - アザピシ
クロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

【 0 1 6 4 】

(R) - 3 ' - [4 - (4 - ピリジル) フラン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ

[illegible]

クロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;

(S)-3'-[5-(2-ピリジル)チアゾール-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;

(R)-3'-[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;

(R)-3'-[4-(3-ピリジル)チアゾール-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;及び

(R)-3'-[4-(2-ピリジル)チアゾール-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン。

【0167】

10

また、本発明は、当業者が本明細書に記載したものと同様のプロセス、方法で製造することができる、以下の化合物及び薬学的に許容されるそれらの塩を、代表として包含するが、これらに限定されない。

【0168】

(R)-3'-{5-[3-(N,N-ジメチルカルバモイル)フェニル]チオフェン-2-イル}スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;

(R)-3'-{5-[3-(N,N-ジエチルカルバモイル)フェニル]チオフェン-2-イル}スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;

20

(R)-3'-{5-[3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]チオフェン-2-イル}スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;

(R)-3'-{5-[3-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル]チオフェン-2-イル}スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;

(R)-3'-{5-[3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]チオフェン-2-イル}スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;

(R)-3'-[5-(3-アミノフェニル)チオフェン-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;

30

(R)-3'-[5-[3-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]チオフェン-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;

(R)-3'-{5-[3-(プロピオニルアミノ)フェニル]チオフェン-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;

(R)-3'-{5-[3-(ブチルアミノ)フェニル]チオフェン-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;

40

(R)-3'-5-[3-(ベンゾイルアミノ)フェニル]チオフェン-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;

(R)-3'-{5-[3-(2-プロポキシ)フェニル]チオフェン-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;

(R)-3'-[5-(3-トリフルオロメトキシフェニル)チオフェン-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;

(R)-3'-[5-(キノリン-2-イル)チオフェン-2-イル]スピロ[1-ア

50

[illegible]

10

20

30

40

50

クロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[4-(フェニルオキサゾール-2-イル)]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[4-(2-ピリジル)オキサゾール-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[4-(3-ピリジル)チアゾール-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[2-(フェニルオキサゾール-4-イル)]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[2-(2-ピリジル)オキサゾール-4-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[2-(3-ピリジル)チアゾール-4-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[2-(4-ピリジル)チアゾール-4-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[2-(フェニルオキサゾール-5-イル)]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[2-(2-ピリジル)オキサゾール-5-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[2-(3-ピリジル)チアゾール-5-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[2-(4-ピリジル)チアゾール-5-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[5-(2-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[5-(3-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[5-(4-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン。
 【0169】

本発明は、更に、当業者が本明細書に記載したものと同様のプロセス、方法で製造することができる、以下の化合物及び薬学的に許容されるそれらの塩を、代表として包含するが、これらに限定されない。

【0170】

(R)-3'-[5-(2-フルオロフェニル)チオフエン-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[5-(3-フルオロフェニル)チオフエン-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[5-(4-フルオロフェニル)チオフエン-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[5-(2-クロロフェニル)チオフエン-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[5-(3-クロロフェニル)チオフエン-2-イル]スピロ[1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3,5'-オキサゾリジン]-2'-オン;
 (R)-3'-[5-(4-クロロフェニル)チオフエン-2-イル]スピロ[1-ア

50

(R) - 3' - [5 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ;

(R) - 3' - [5 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン ; 及び

(R) - 3' - { 5 - [5 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] チオフェン - 2 - イル } スピロ [1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3, 5' - オキサゾリジン] - 2' - オン。

【 0 1 7 1 】

10

薬理学

本発明の化合物の薬理活性は、以下に示した試験を用いて測定することができる。

【 0 1 7 2 】

試験 A : 7 n A C h R サブタイプ の 親和性 の アッセイ

[¹²⁵ I] - (-) - プンガロトキシシン (B T X) の ラット 海馬 膜 へ の 結合

ラットの海馬を20倍容量の冷ホモジナイゼーション・バッファー (H B : 成分の濃度 : 5 0 m M の トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン ; 1 m M の M g C l ₂ ; 1 2 0 m M の N a C l ; 5 m M の K C l : p H 7 . 4) 内でホモジナイズした。ホモジェネートを1, 0 0 0 × g で5分間遠心分離し、上清を保存し、沈殿物から再抽出した。併せた上清を12, 0 0 0 × g で20分間遠心分離し、沈殿物を洗浄し、H B に再懸濁した。膜 (3 0 ~ 8 0 μ g) を5 n M の [¹²⁵ I] - B T X、1 m g / m L の牛血清アルブミン (B S A)、試験薬及び2 m M の C a C l ₂ 又は0.5 m M のエチレングリコール - ビス (- アミノエチルエーテル) (E G T A) のいずれか1つと21 で2時間インキュベートした後、B r a n d e l のセル・ハーベスタを用いてW h a t m a n のグラスファイバー・フィルター (厚さC) 上で濾過し、4回洗浄した。水に溶かした1 % B S A / 0.01 % P E I (ポリエチレンイミン) によるフィルターの前処理は、フィルターのブランク値を低く (全カウント / 分の0.07 % に) するために重要である。非特異的結合量を100 μ M の (-) - ニコチンによって求め、その結果、特異的結合は一般的には75 % であった。

20

【 0 1 7 3 】

30

試験 B : 4 n A C h R サブタイプ に対する 親和性 の アッセイ

[³ H] - (-) - ニコチン の 結合

M a r t i n o - B a r r o w s 及びK e l l a r らの方法 (M o l . P h a r m . (1 9 8 7) 3 1 : 1 6 9 - 1 7 4) を変形した手法を用い、[¹²⁵ I] - B T X 結合アッセイにおけると同様にラット脳 (大脳皮質及び海馬) をホモジナイズし、12, 0 0 0 × g で20分間遠心分離し、2回洗浄した後、100 μ M のジイソプロピルフルオロホスフェートを含むH B に再懸濁した。4 に20分間置いた後、膜 (約0.5 m g) を3 n M の [³ H] - (-) - ニコチン、試験薬、1 μ M のアトロピン及び2 m M の C a C l ₂ 又は0.5 m M の E G T A のいずれか1つと4 で1時間インキュベートした後、B r a n d e l のセル・ハーベスタを用いてW h a t m a n のグラスファイバー・フィルター (厚さC) (0.5 % P E I で前処理済み) 上で濾過した。非特異的結合量を100 μ M のカルバコールによって求め、その結果、特異的結合は一般的には84 % であった。

40

【 0 1 7 4 】

試験 A 及び B の 結合 データ の 解析

I C ₅₀ 値及び擬ヒル係数 (pseudo Hill coefficients) (n H) は、非線形曲線フィットプログラムのA L L F I T (D e L e a n , A . , M u n s o n , P . J . a n d R o d b a r d , D . (1 9 7 7) A m . J . P h y s i o l . , 2 3 5 : E 9 7 - E 1 0 2) を使って計算した。非線形回帰プログラムのE N Z F I T T E R (L e a t h e r b a r r o w , R . J . (1 9 8 7)) を用いて飽和曲線を1部位モデルにフィットさせた結果、[¹²⁵ I] - B T X 及び [³ H] - (-) - ニコチンのリガンドのK D 値は、それぞ

50

れ 1.67 nM 及び 1.70 nM であった。 K_i 値は次の一般的な Cheng - Prusoff の式：

$$K_i = [IC_{50}] / ((2 + ([ligand] / [KD])^n)^{1/n} - 1) ;$$

を使って推定した。ここで、 $nH < 1.5$ の場合は常に $n = 1$ の値を用い、 $nH \geq 1.5$ の場合は $n = 2$ の値を用いた。サンプルは3回アッセイし、偏差は一般に $\pm 5\%$ であった。 K_i 値は、6又はそれ以上の薬剤濃度を使って決定した。本発明の化合物は、試験A又は試験Bのいずれかにおいて $1,000 \text{ nM}$ 未満の結合親和性 (K_i) を持ち、有用な治療活性を期待できる化合物であることが示された。

【0175】

本発明の化合物は、毒性がより低く、より有効であり、持続効果があり、広範囲な活性を持ち、より強力で、副作用が少なく、吸収性がよく又は他の有用な薬理学的特性を持つという利点を有する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
/GB2004/002904

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D498/20 A61K31/439 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)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | <p>WO 01/66546 A (KATAYAMA JIRO ; FUJIO MASAKAZU (JP); HASHIMOTO KENJI (JP); NUMATA ATSU) 13 September 2001 (2001-09-13) pages 111-131 - & DATABASE WPI DERWENT PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB; 2001, XP002304956 Database accession no. 2001-607404 abstract</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p> | 1-29 |

☒ 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 November 2004

Date of mailing of the international search report

23/11/2004

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

Grassi, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational Application No
/GB2004/002904

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | MULLEN G ET AL: "(-)-SPIROLIAZABICYCLO2.2.2OCTANE-3,5'-OXA ZOLIDIN-2'-ONE, A CONFORMATIONALLY RESTRICTED ANALOGUE OF ACETYLCHOLINE, IS A HIGHLY SELECTIVE FULL AGONIST AT THE ALPHA7 NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 43, no. 22, 2000, pages 4045-4050, XP002940689 ISSN: 0022-2623 cited in the application the whole document | 1-29 |
| A | US 4 855 290 A (FISHER ABRAHAM ET AL) 8 August 1989 (1989-08-08) the whole document | 1-29 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

/GB2004/002904

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|--|--|
| WO 0166546 | A | 13-09-2001 | AU 4105601 A WO 0166546 A1 | 17-09-2001 13-09-2001 |
| US 4855290 | A | 08-08-1989 | IL 75166 A AR 242213 A1 AT 83485 T AU 599610 B2 AU 6485986 A CA 1311479 C DE 3687288 D1 DE 3687288 T2 DK 196686 A EP 0205247 A2 ES 8703461 A1 IN 164199 A1 JP 1994179 C JP 7025767 B JP 61280497 A JP 7223953 A KR 9409791 B1 NO 861682 A ,B, ZA 8608369 A | 15-05-1989 31-03-1993 15-01-1993 26-07-1990 16-07-1987 15-12-1992 28-01-1993 15-04-1993 11-11-1986 17-12-1986 01-05-1987 28-01-1989 22-11-1995 22-03-1995 11-12-1986 22-08-1995 17-10-1994 11-11-1986 25-11-1987 |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I | | テーマコード(参考) |
|--------------------------------|--|---------------|---|------------|
| A 6 1 P 25/14 (2006.01) | | A 6 1 P 25/14 | | |
| A 6 1 P 25/22 (2006.01) | | A 6 1 P 25/22 | | |
| A 6 1 P 25/18 (2006.01) | | A 6 1 P 25/18 | | |
| A 6 1 P 25/24 (2006.01) | | A 6 1 P 25/24 | | |
| A 6 1 P 25/20 (2006.01) | | A 6 1 P 25/20 | | |
| 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 25/30 (2006.01) | | A 6 1 P 25/30 | | |
| A 6 1 P 25/04 (2006.01) | | A 6 1 P 25/04 | | |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | | A 6 1 P 25/00 | | |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01) | | A 6 1 P 1/04 | | |
| G 0 1 N 33/50 (2006.01) | | G 0 1 N 33/50 | Z | |
| G 0 1 N 33/15 (2006.01) | | G 0 1 N 33/15 | Z | |

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

(72)発明者 フウェイ・ファン・チャン

アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . コンコードパイク 1 8 0 0
. アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ウィルミントン

(72)発明者 アイフィーオン・フィリップス

アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . コンコードパイク 1 8 0 0
. アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ウィルミントン

F ターム(参考) 2G045 AA40 FB08

4C072 AA04 BB03 CC02 CC11 EE02 EE13 FF07 GG07 HH02 HH05
HH06 HH07 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA05 ZA11 ZA12
ZA15 ZA18 ZA68 ZC39