

(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2012-530084

(P2012-530084A)

(43) 公表日 平成24年11月29日 (2012.11.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 487/18 (2006.01)	C O 7 D 487/18 C S P	4 C O 5 O
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	4 C O 8 6
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2012-515322 (P2012-515322)
 (86) (22) 出願日 平成22年6月18日 (2010.6.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年2月2日 (2012.2.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2010/000889
 (87) 国際公開番号 W02010/145208
 (87) 国際公開日 平成22年12月23日 (2010.12.23)
 (31) 優先権主張番号 61/218,479
 (32) 優先日 平成21年6月19日 (2009.6.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391008788
 アボット・ラボラトリーズ
 ABBOTT LABORATORIES
 アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット
 パーク アボット パーク ロード 10
 O
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 シュリンプ, マイケル・アール
 アメリカ合衆国、イリノイ・60030、
 グレイズレイク、ケンブリッジ・ドライブ
 ・327

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジアザホモアダマンタン誘導体およびこの使用方法

(57) 【要約】

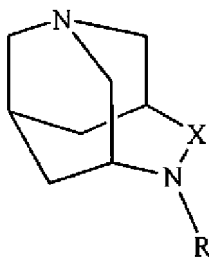
本発明は、ジアザホモアダマンタン誘導体、かかる化合物を含有する組成物、ならびにかかる化合物および組成物を使用する方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



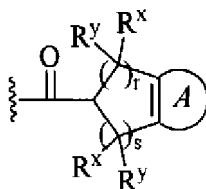
(I)

[式中、

X は CH_2 または $\text{C}=\text{O}$ であり；

R は、水素、 Ar^1 、 $\text{Ar}^2 - \text{Ar}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{Ar}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Ar}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OAr}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^x\text{R}^y)_q-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^x\text{R}^y)_q-\text{O}-\text{Ar}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{Ar}^2-\text{Ar}^3$ または (i) であり；

【化 2】



(i)

 Ar^1 、 Ar^2 および Ar^3 は、各々独立してアリールまたはヘテロアリールであり；

A はアリールまたはヘテロアリールであり；

q は、1、2、3、4 または 5 であり；

r および s は、独立して 0、1、2 または 3 であり、r と s の合計は 2、3 または 4 であり；

 R^1 は水素またはアルキルであり；

R^2 は、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R^x および R^y は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキル、フッ素またはハロアルキルであり；

各々のアリールまたはヘテロアリールまたはアリールアルキル基およびヘテロアリールアルキル基上のアリール部分およびヘテロアリール部分は、独立して、置換されていないかまたはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、 $-\text{G}^1$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{O}-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_p-\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{1a})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ 、 $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m-\text{OR}^{1a}$ 、 $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ 、 $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m-\text{SR}^{1a}$ 、 $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2a}$ 、 $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ 、 $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-(\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a})_m-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ 、 $-(\text{C}$

$R^4{}^a R^5{}^a)_m - N(R^b)(R^3{}^a)$ 、 $-(CR^4{}^a R^5{}^a)_m - N(R^a)C(O)$
 $R^1{}^a$ 、 $-(CR^4{}^a R^5{}^a)_m - N(R^a)C(O)O(R^1{}^a)$ 、 $-(CR^4{}^a R^5{}^a)_m - N(R^a)C(O)N(R^b)(R^3{}^a)$ 、 $-(CR^4{}^a R^5{}^a)_m - G^2$ 、
 シアノアルキルおよびハロアルキルから成る群より選択される 1、2、3、4 もしくは 5
 個の置換基で置換されており；

$R^1{}^a$ および $R^3{}^a$ は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキル、ハロアル
 キル、 G^2 または $-(CR^6{}^a R^7{}^a)_n - G^2$ であり；

$R^2{}^a$ は、存在する各々の場合に、独立してアルキル、ハロアルキル、 G^2 または $-(C$
 $R^6{}^a R^7{}^a)_n - G^2$ であり；

$R^4{}^a$ 、 $R^5{}^a$ 、 $R^6{}^a$ および $R^7{}^a$ は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、
 ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり；

R^a および R^b は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアル
 キルであり；

m および n は、存在する各々の場合に、各々独立して 1、2、3、4 または 5 であり；

p は、存在する各々の場合に、1 または 2 であり；

$-O-(CR^4{}^a R^5{}^a)_p-O-$ は、アリールまたはヘテロアリールの 2 個の隣接炭
 素原子に結合した二価置換基であり；

G^1 は、存在する各々の場合に、複素環またはシクロアルキルであり、各々の G^1 は、
 独立して、置換されていないかまたはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シ
 アノ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-OR^1{}^b$ 、 $-OC(O)R^1{}^b$ 、 $-OC(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-SR^1{}^b$ 、 $-S(O)_2 R^2{}^b$ 、 $-S(O)_2 N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-C$
 $(O)R^1{}^b$ 、 $-C(O)OR^1{}^b$ 、 $-C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^1{}^b$ 、 $-N(R^a)C(O)O(R^1{}^b)$ 、 $-N(R$
 $a)C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - NO_2$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - OR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - OC(O)R^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)$
 $_m - OC(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - SR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - S(O)_2 R^2{}^b$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - S(O)_2 N(R^b)($
 $R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - C(O)R^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - C(O$
 $)OR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - N(R^a)C(O)R^1{}^b$
 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - N(R^a)C(O)O(R^1{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - N(R^a)C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、シアノアルキルおよびハロアルキルから成
 る群より選択される 1、2、3、4 もしくは 5 個の置換基で置換されており；

$R^1{}^b$ および $R^3{}^b$ は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハ
 ロアルキルであり；

$R^2{}^b$ は、存在する各々の場合に、独立してアルキルまたはハロアルキルであり；

$R^4{}^b$ および $R^5{}^b$ は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、ハロゲン、アルキ
 ルまたはハロアルキルであり；ならびに

G^2 は、存在する各々の場合に、アリール、ヘテロアリール、複素環またはシクロアル
 キルであり、各々の G^2 は、独立して、置換されていないかまたはアルキル、アルケニル
 、アルキニル、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-OR^1{}^b$ 、 $-OC(O)R^1{}^b$
 、 $-OC(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-SR^1{}^b$ 、 $-S(O)_2 R^2{}^b$ 、 $-S(O)_2 N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-C(O)R^1{}^b$ 、 $-C(O)OR^1{}^b$ 、 $-C(O)N(R^b)$
 $(R^3{}^b)$ 、 $-N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^1{}^b$ 、 $-N(R^a)C(O)O(R^1{}^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)$
 $_m - NO_2$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - OR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - OC(O)R^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - OC(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)$
 $_m - SR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - S(O)_2 R^2{}^b$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - S(O)_2 N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - C(O)R^1{}^b$ 、 $-(C$
 $R^4{}^b R^5{}^b)_m - C(O)OR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^b R^5{}^b)_m - C(O)N(R^b)$

10

20

30

40

50

(R^3)、 $-(CR^4R^5)_m-N(R^b)(R^3)$ 、 $-(CR^4R^5)_m-N(R^a)C(O)R^1$ 、 $-(CR^4R^5)_m-N(R^a)C(O)O(R^1)$ 、 $-(CR^4R^5)_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^3)$ 、シアノアルキルおよびハロアルキルから成る群より選択される 1、2、3、4 もしくは 5 個の置換基で置換されている。]

の化合物または医薬的に許容されるこの塩、アミド、エステルもしくはプロドラッグ。

【請求項 2】

R が Ar^1 である、請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

X が CH_2 であり、および Ar^1 が、場合により酸化可能な窒素または硫黄上で酸化されており、ならびに置換されていないかまたはハロゲンもしくはアルキルから選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基で置換された二環式または三環式ヘテロアリールである、請求項 2 の化合物。

10

【請求項 4】

R が Ar^2-Ar^3 または $-C(O)-Ar^2-Ar^3$ である、請求項 1 の化合物。

【請求項 5】

X は CH_2 であり；

Ar^2 は、オキサジアゾリル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジニル、チアジアゾリルまたは 1, 3 - チアゾリルから選択されるヘテロアリールであり；

Ar^3 はフェニルまたはヘテロアリールであり、前記フェニルまたはヘテロアリールは、置換されていないかまたはアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-OR^1$ 、 $-O-(CR^4R^5)_p-O-$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-N(R^b)(R^3)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^1$ またはハロアルキルから選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており；

20

R^1 および R^3 は、存在する各々の場合に、各々独立してアルキルまたはハロアルキルであり；

R^4 および R^5 は、存在する各々の場合に、各々独立して水素またはアルキルであり；ならびに

R^b は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルである、

30

請求項 4 の化合物。

【請求項 6】

R が $-C(O)Ar^3$ または $-C(O)OAr^3$ である、請求項 1 の化合物。

【請求項 7】

X は CH_2 であり；

Ar^3 はフェニルまたはヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、ピリジニル、フラニル、ベンゾフラニル、インドリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラジニル、キノリニル、ピロリル、チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イルまたはインダゾリルから選択され、ならびに前記フェニルまたはヘテロアリールは、置換されていないかまたはアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-OR^1$ 、 $-N(R^b)(R^3)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^1$ またはハロアルキルから選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており、

40

R^1 および R^3 は、存在する各々の場合に、各々独立してアルキルまたはハロアルキルであり；ならびに

R^b は、水素、アルキルまたはハロアルキルである、

請求項 6 の化合物。

【請求項 8】

R が $-(CH_2)_qAr^3$ である、請求項 1 の化合物。

【請求項 9】

R が $-C(O)NR^1R^2$ である、請求項 1 の化合物。

50

【請求項 10】

R が $-C(O)-(CR^xR^y)_q-Ar^3$ または $-C(O)-(CR^xR^y)_q-O-Ar^3$ である、請求項 1 の化合物。

【請求項 11】

X は CH_2 であり；

R^x および R^y は、存在する各々の場合に、各々独立して水素またはアルキルであり；

q は 1 または 2 であり；

Ar^3 はフェニル、ナフチルまたはチエニルであり、前記フェニル、ナフチルまたはチエニルは、置換されていないかまたはアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-OR^{1a}$ 、 $-N(R^b)(R^{3a})$ 、 $-N(R^a)C(O)R^{1a}$ もしくはハロアルキルから選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており；

R^{1a} および R^{3a} は、存在する各々の場合に、各々独立してアルキルまたはハロアルキルであり；ならびに

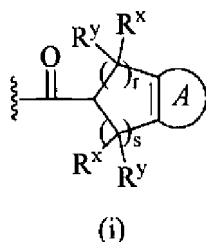
R^b は、水素、アルキルまたはハロアルキルである、
請求項 10 の化合物。

10

【請求項 12】

R が (i)

【化 3】



20

である、請求項 1 の化合物。

【請求項 13】

X は CH_2 であり；

A はフェニルであり；

30

R^x および R^y は、存在する各々の場合に、各々独立して水素またはアルキルであり；
ならびに

r および s は、独立して 0、1 または 2 であり、r と s の合計は 2 または 3 である、
請求項 12 の化合物。

【請求項 14】

R が水素である、請求項 1 の化合物。

【請求項 15】

1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}.⁸] ウンデカン - 5 - オン；および

1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}.⁸] ウンデカン

から成る群より選択される、請求項 14 の化合物。

40

【請求項 16】

化合物が、

4 - (チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 5 - イルカルボニル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}.⁸] ウンデカン；

4 - (チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イルカルボニル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}.⁸] ウンデカン；

4 - (5, 5 - ジオキシドジベンゾ [b, d] チエン - 3 - イル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}.⁸] ウンデカン；

4 - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}.⁸] ウンデカン；

50

- 4 - (6 - フェニルピリダジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- 4 - [6 - (1 - ベンゾチエン - 5 - イル) ピリダジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- 4 - (3 - メトキシベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- 4 - (1 - ナフチルアセチル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- 4 - (ピリジン - 2 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- 4 - (フェノキシアセチル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- 4 - (3 - クロロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- N - [4 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカ - 4 - イルカルボニル) フェニル] - N , N - ジメチルアミン ;
- 4 - [(2 - メチルフェニル) アセチル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- 3 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカ - 4 - イルカルボニル) ベンゾニトリル ;
- 4 - (2 - メチルベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- N - [4 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカ - 4 - イルカルボニル) フェニル] アセトアミド ;
- 4 - [(3 - メチルフェニル) アセチル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- 4 - (2 , 5 - ジメチルベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- 4 - (3 - フェニルプロパノイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- N - [3 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカ - 4 - イルカルボニル) フェニル] アセトアミド ;
- 4 - (4 - エチルベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- 4 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル } - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- 4 - (2 , 4 - ジメチルベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- 4 - (3 - フェニルブタノイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- 4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- 4 - (4 - エトキシベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- N - { 4 - [2 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカ - 4 - イル) - 2 - オキシエチル] フェニル } - N , N - ジメチルアミン ;
- 4 - (2 , 3 - ジフルオロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
- 4 - (3 - メチルベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;

10

20

30

40

50

- 4 - (2 , 5 - ジメチル - 3 - フロイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (ピリジン - 3 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (3 - メチル - 2 - フロイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [(1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (1 H - インドール - 5 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (3 , 5 - ジメトキシベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [(4 - メチルチエン - 2 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [(2 , 5 - ジメトキシフェニル) アセチル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [(5 - メチルチエン - 2 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (2 - フルオロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [(2 - フルオロフェニル) アセチル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (3 , 4 - ジフルオロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (チエン - 2 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [(5 - メチルピラジン - 2 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (2 , 3 - ジメチルベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (キノリン - 2 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (チエン - 2 - イルアセチル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [(3 - メトキシフェニル) アセチル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [(1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 2 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカ - 4 - イルカルボニル) フェノール ;
- 4 - [(2 - メトキシピリジン - 3 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (1 H - ピロール - 2 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

10

20

30

40

50

- 4 - (1 H - インダゾール - 3 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (5 - クロロ - 2 - メトキシベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (2 , 4 - ジフルオロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (チエン - 3 - イルアセチル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ; 10
- 4 - (2 - フロイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - ベンゾイル - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (2 - メトキシベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- N - { 4 - [5 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカ - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } - N , N - ジメチルアミン ; 20
- 4 - [5 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ; 30
- 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - { 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (3 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (3 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ; 40
- 4 - [5 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (2 - フリル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (5 - チエン - 3 - イルピリジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
- 4 - (3 , 3' - ビピリジン - 5 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ; 50

- 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - (3 , 4' - ビピリジン - 5 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカ - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] ベンゾニトリル ;
- 3 - [5 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカ - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] ベンゾニトリル ;
- 4 - { 5 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - (2' - メトキシ - 3 , 3' - ビピリジン - 5 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- N - { 3 - [5 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカ - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } アセトアミド ;
- 4 - [5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - (6' - メトキシ - 3 , 3' - ビピリジン - 5 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 1 - { 5 - [5 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカ - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] チエン - 2 - イル } エタノン ;
- 4 - (5 - ピリミジン - 5 - イルピリジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 1 - { 2 - [5 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカ - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } エタノン ;
- 4 - [5 - (1 H - インドール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (1 H - インドール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1^{3,8}] ウンデカン ;
- 4 - [5 - (3 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1 , 4 - ジア

ザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1 , 4 - ジ
アザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1 ,
4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1 , 4 - ジ
アザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;

4 - (6 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシク
ロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;

4 - (6 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシ
クロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ; および

4 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 .
1 . 1³ . 8] ウンデカン

から成る群より選択される請求項 1 の化合物、または医薬的に許容されるこの塩、アミ
ドもしくはプロドラッグ。

【請求項 17】

7 ニコチン性アセチルコリン受容体、 4 2 ニコチン性アセチルコリン受容体また
は 7 および 4 2 の両方のニコチン性アセチルコリン受容体によって調節される、記
憶障害、認知障害、神経変性および神経発達障害から成る群より選択される疾患、障害ま
たは欠損を治療するまたは予防するための方法であって、治療有効量の請求項 16 の化
合物または医薬的に許容されるこの塩、アミドもしくはプロドラッグを投与することを含む
方法。

【請求項 18】

軽度認知障害、加齢性記憶障害 (A A M I)、老年性認知症、A I D S 認知症、ピック
病、レビ小体関連の認知症、ダウン症候群関連の認知症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチン
トン病、禁煙、統合失調感情障害、双極性および躁病障害、外傷性脳損傷に関連する C N
S 機能低下、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、異痛、炎
症性疼痛、炎症性痛覚過敏、帯状疱疹後神経痛、神経障害、神経痛、糖尿病性神経障害、
H I V 関連神経障害、神経損傷、関節リウマチ疼痛、変形性関節症疼痛、熱傷、背痛、眼
痛、内臓痛、癌性疼痛、歯痛、頭痛、片頭痛、手根管症候群、線維筋痛、神経炎、坐骨神
経痛、骨盤過敏症、骨盤痛、術後疼痛、脳卒中後疼痛および月経痛から成る群より選択さ
れる障害を治療するための方法であって、治療を必要とする被験者に、請求項 16 の化
合物または医薬的に許容されるこの塩、アミドもしくはプロドラッグを投与する段階を含む
方法。

【請求項 19】

注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害 (A D H D)、アルツハイマー病 (A D)、パーキ
ンソン病、ツレット症候群、統合失調症および統合失調症に関連する認知障害 (C D S)
から成る群より選択される障害を治療するための方法であって、治療を必要とする被験者
に、請求項 16 の化合物または医薬的に許容されるこの塩、アミドもしくはプロドラッグ
を投与する段階を含む方法。

【請求項 20】

統合失調症および統合失調症に関連する認知障害 (C D S) から成る群より選択される
障害またはこれらの組合せを治療するための方法であって、治療を必要とする被験者に、
請求項 16 の化合物または医薬的に許容されるこの塩、アミドもしくはプロドラッグ、お
よび 1 以上の非定型抗精神病薬を投与する段階を含む方法。

【請求項 21】

1 以上の医薬的に許容される担体と組み合わせて、請求項 16 の化合物または医薬的に
許容されるこの塩、アミドもしくはプロドラッグの治療有効量を含む医薬組成物。

【請求項 22】

1 以上の非定型抗精神病薬をさらに含有する、請求項 21 の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジアザホモアダマンタン誘導体、かかる化合物を含有する組成物、かかる化合物および組成物を使用して疾患および障害を予防するまたは治療する方法、かかる化合物を製造するための工程、ならびにかかる工程の間に得られる中間体に関する。

【背景技術】

【0002】

(関連技術の記述)

リガンド依存性イオンチャネル(LGIC)のスーパーファミリーに属するニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)は、中枢神経系(CNS)および末梢神経系(PNS)全体に広く分布し、アセチルコリン(ACh)によって制御されるカチオンの流れをゲート開閉する。nAChRは、筋接合部(NMJ)のニコチン性受容体および神経型nAChRまたは神経型ニコチン性受容体(NNR)に分類できる。NNRは、CNS機能の調節ならびにアセチルコリン、ノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニンおよびGABAを含むが必ずしもこれらに限定されない多くの神経伝達物質の放出において重要な役割を果たすことが理解されている。結果として、ニコチン性受容体は極めて広範囲の生理的作用を媒介し、中でも特に、認知機能、学習および記憶、神経変性、疼痛および炎症、精神病および感覚ゲーティング、気分および情動に関連する障害の治療処置のための標的となってきた。

10

20

【0003】

NNRの多くのサブタイプがCNSおよび末梢に存在する。各々のサブタイプは、全体的な生理的機能の調節に対して異なる作用を及ぼす。

【0004】

典型的には、NNRはサブユニットタンパク質の五量体集合から構築されるイオンチャネルである。nAChRの16種のサブユニットが現在までに報告されており、これらは2-10、1-4、およびと同定されている。これらのサブユニットのうち、9種のサブユニット、2から7および2から4は、主として哺乳動物の脳内に存在する。複数の機能的に異なるnAChR複合体も存在し、例えば5個の7サブユニットがホモマー機能性5量体として受容体を形成することができ、または4-2および3-4受容体の場合のように、異なるサブユニットの組合せが一緒になって複合体形成することができる(例えば、Vincler, M., et al., Exp. Opin. Ther. Targets, 2007, 11:391-897; Paterson, D., et al., Prog. Neurobiol. 2000, 61:75-111; Hogg, R.C., et al., Rev. Physiol., Biochem. Pharmacol., 2003, 147:1-46; Gotti, C., et al., Prog. Neurobiol., 2004, 74:363-396参照)。これらのサブユニットは、多様な受容体サブタイプを構成する種々様々なホモマーとヘテロマーの組合せを提供する。

30

【0005】

NNRは、一般に、様々な認知機能、例えば学習、記憶、注意に関与しており、従ってCNS障害、即ちアルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、注意欠陥多動障害(ADHD)、ツレット症候群、統合失調症、双極性障害、疼痛およびタバコ依存症に関与する(例えば、Keller, J.J., et al., Behav. Brain Res., 2005, 162:143-52; Gundish, D., Expert Opin. Ther. Patents, 2005, 15(9):1221-1239; De Luca, V., et al., Acta Psychiatr. Scand., 2006, 114:211-5参照)。

40

【0006】

ホモマー7受容体は、4-2受容体と共に、ヒト脳において最も豊富なニコチン性

50

受容体の1つであり、海馬、皮質、視床核、腹側被蓋野および黒質で大量に発現される（例えば、Broad, L. M., et al., *Drugs of the Future*, 2007, 32: 161 - 170 参照）。

【0007】

CNS内の神経シグナル伝達における 7 NNRの役割も活発に研究されてきた（例えば、Couturier, S., et al., *Neuron*, 1990, 5: 847 - 56 参照）。7 NNRは、介在ニューロンの興奮性を制御し、興奮性および抑制性神経伝達物質の放出を調節し、細胞損傷の実験的インビトロモデルにおいて神経保護作用を導くことが明らかにされた（例えば、Alkondon, M., et al., *Prog. Brain Res.*, 2004, 145: 109 - 20 参照）。

10

【0008】

生物物理学的試験は、7サブユニットから成るイオンチャネルが、異種発現系において発現された場合、急速に活性化および脱感作し、さらには他のNNRの組合せと比較して相対的に高いカルシウム透過性を示すことを明らかにした（例えば、Dajas-Bailador, F., et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 2004, 25: 317 - 24 参照）。

【0009】

NNRリガンドはまた、禁煙、体重管理にも関与し、また潜在的鎮痛薬としても関係づけられてきた（例えば、Balbani, A. P. S., et al., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 2003, 13: 287 - 297; Gurwitz, D., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1999, 8: 747 - 760; Vincler, M., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2005, 14: 1191 - 1198; Bunnelle, W. H., et al., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 2003, 13: 1003 - 1021; Decker, M. W., et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2001, 10: 1819 - 1830; Vincler, M., et al., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 2007, 11: 891 - 897 参照）。

20

【0010】

7および 4 2 NNRは、学習、記憶および注意の側面を含む、認知機能を高める上で重要な役割を果たすことが示されている（Levin, E. D., *J. Neurobiol.* 2002, 53: 633 - 640）。例えば、7 NNRは、全身活動の中でも特に、注意欠陥障害、ADHD、AD、軽度認知障害、老年性認知症、レビ小体関連の認知症、ダウン症候群関連の認知症、AIDS認知症、ピック病、ならびに統合失調症関連の認知障害（CDS）に関係する疾患および状態に結びつられてきた。4 2受容体サブタイプは、注意、認知、てんかんおよび疼痛管理に関与する（Pateron, D., et al., *Prog. Neurobiol.* 2000, 61: 75 - 111）。

30

【0011】

植物アルカロイドニコチンのようなある種の化合物は、nAChRのすべての公知のサブタイプと相互作用して、この化合物の重要な生理的作用をもたらす。ニコチンは、投与された場合、注意および認知機能の増強、不安の軽減、感覚ゲーティングの増強、鎮痛および神経保護作用を与えることが公知である。このような作用は、様々なニコチン性受容体サブタイプにおけるニコチンの非選択的作用によって媒介される。しかし、ニコチンは、有害な影響、例えば、治療用量に干渉する心臓血管および消化器系の問題も生じさせ、またこの中毒性および急性毒性は周知である。従って、有害作用を排除または低減しつつ、ニコチンの有益な作用を生じさせるサブタイプ選択的化合物を同定する必要がある。

40

【0012】

疼痛は疾患の最も一般的な症状であり、患者がこのために医師のもとを訪れる最も多い愁訴である。疼痛は一般に、期間（急性と慢性）、強度（軽度、中等度および重度）、ならびにタイプ（侵害受容性と神経障害性）によって分けられる。

50

【 0 0 1 3 】

侵害受容性疼痛は最も広く知られているタイプの疼痛であり、損傷部位の侵害受容器により検出される組織損傷によって引き起こされる。損傷後、部位は、進行中の疼痛および圧痛の発生源となる。侵害受容性疼痛は、鋭く、鈍くまたは疼くように経験され得る。この疼痛および圧痛は、「急性」侵害受容性疼痛とみなされる。この疼痛および圧痛は、治癒が進行すると共に徐々に軽減し、治癒が完了したときには消失する。急性侵害受容性疼痛の例としては、外科手術（術後疼痛）、熱傷、眼痛、炎症（感染または関節炎に起因する。）および骨折を含む。永続的な神経損傷が存在しなくても、疼痛が6カ月以上に及ぶ場合には一部の疾患から「慢性」侵害受容性疼痛が生じる。慢性侵害受容性疼痛の例としては、変形性関節症、関節リウマチおよび骨格筋症状（例えば背痛）、癌性疼痛等を含む。

10

【 0 0 1 4 】

神経因性疼痛は、国際疼痛学会（International Association for the Study of Pain）により「神経系の一次病変または機能不全によって開始されるまたは引き起こされる疼痛」と定義されている。神経因性疼痛は、神経への損傷によって引き起こされる末梢神経因性疼痛、または脳、脳幹もしくは脊髄への損傷によって引き起こされる中枢神経因性疼痛を表し得る。神経因性疼痛は侵害受容性刺激には関連しないが、最終的に脳により疼痛として知覚される神経インパルスの通過は侵害受容性疼痛および神経因性疼痛の両方において同じである。神経因性疼痛という用語は、広い範囲の様々な病因の疼痛症候群を包含する。神経因性である3種の最も一般的に診断される疼痛型は、糖尿病性神経障害、癌性神経障害およびHIV疼痛である。加えて、神経因性疼痛は、広範囲の他の障害、例えば線維筋痛症、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、外傷性神経痛、幻想肢、頭痛など、ならびに明確に定義されていないまたは未知の原因の多くの他の障害を有する患者において診断される。

20

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 1 5 】

【 非特許文献 1 】 Vinciler, M., et al., Exp. Opin. Ther. Targets, 2007, 11: 391 - 897

【 非特許文献 2 】 Paterson, D., et al., Prog. Neurobiol., 2000, 61: 75 - 111

【 非特許文献 3 】 Hogg, R. C., et al., Rev. Physiol., Biochem. Pharmacol., 2003, 147: 1 - 46

【 非特許文献 4 】 Gottti, C., et al., Prog. Neurobiol., 2004, 74: 363 - 396

【 非特許文献 5 】 Keller, J. J., et al., Behav. Brain Res., 2005, 162: 143 - 52

【 非特許文献 6 】 Gundish, D., Expert Opin. Ther. Patents, 2005, 15(9): 1221 - 1239

【 非特許文献 7 】 De Luca, V., et al., Acta Psychiatr. Scand., 2006, 114: 211 - 5

【 非特許文献 8 】 Broad, L. M., et al., Drugs of the Future, 2007, 32: 161 - 170

【 非特許文献 9 】 Couturier, S., et al., Neuron, 1990, 5: 847 - 56

【 非特許文献 10 】 Alkondon, M., et al., Prog. Brain Res., 2004, 145: 109 - 20

【 非特許文献 11 】 Dajas-Bailador, F., et al., Trends Pharmacol. Sci., 2004, 25: 317 - 24

【 非特許文献 12 】 Balbani, A. P. S., et al., Exp. Opin. T

30

40

50

her. Patents, 2003, 13: 287 - 297

【非特許文献13】Gurwitz, D., Exp. Opin. Invest. Drugs, 1999, 8: 747 - 760;

【非特許文献14】Vincler, M., Exp. Opin. Invest. Drugs, 2005, 14: 1191 - 1198

【非特許文献15】Bunnelle, W. H., et al., Exp. Opin. Ther. Patents, 2003, 13: 1003 - 1021

【非特許文献16】Decker, M. W., et al., Exp. Opin. Invest. Drugs, 2001, 10: 1819 - 1830

【非特許文献17】Vincler, M., et al., Exp. Opin. Ther. Targets, 2007, 11: 891 - 897

【非特許文献18】Levin, E. D., J. Neurobiol. 2002, 53: 633 - 640

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

疼痛は満たされていない医学的ニーズであり、こうした適応症の治療のための方法および可能性は十分ではない。nAChRアゴニストを使用して疼痛を治療するための努力が続けられているが、疼痛における堅固な効果は、程度は異なるものの、これらの使用に伴う副作用の範囲によって限定され得る。慢性疼痛の重大性およびこれらの治療における制約を考慮すると、特に消化器系などにおける有害な神経節作用（例えば嘔吐）を低減するように、かかる障害を治療する新規方法を同定することは有益である。疼痛におけるニコチン性（nAChR）アゴニストの治療域を広げる機会を提供する化合物および組成物を同定することは特に有益である。認知障害および注意欠陥障害などの他の中枢神経系疾患の治療のためのnAChRリガンドによる効果の増強も望ましい。

【0017】

NNRでの活性は、サブタイプ選択的NNRリガンドの投与によって変化させるまたは調節することができる。前記リガンドはアンタゴニスト、アゴニストまたは部分アゴニスト特性を示すことができ、従って様々な認知障害の治療において潜在的な可能性を有する。

【0018】

4 2および 7 NNRを含む広範囲のニコチン性受容体サブタイプで非選択的に活性を示す化合物が公知であるが、他のサブタイプと比較して 7含有神経NNR、 4 2 NNRまたは 7および 4 2の両方のNNRと選択的に相互作用する化合物を提供することは有用である。

【課題を解決するための手段】

【0019】

（発明の要旨）

本発明は、ジアザホモアダマンタン誘導体、かかる化合物を含有する組成物、ならびにかかる化合物および組成物を使用する方法を対象とする。

【0020】

本発明の1つの態様は、式（I）：

【0021】

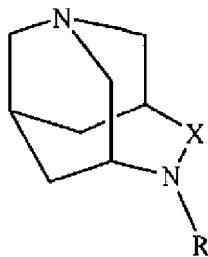
10

20

30

40

【化 1】



(I)

10

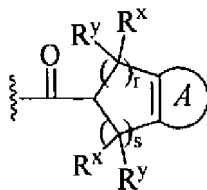
[式中、

XはCH₂またはC=Oであり；

Rは、水素、Ar¹、Ar²-Ar³、-(CH₂)_qAr³、-C(O)Ar³、-C(O)OAr³、-C(O)NR¹R²、-C(O)(CR^xR^y)_q-Ar³、-C(O)(CR^xR^y)_q-O-Ar³、-C(O)-Ar²-Ar³または(i)

【0022】

【化 2】



(i)

20

であり；

Ar¹、Ar²およびAr³は、各々独立してアリールまたはヘテロアリールであり；

Aはアリールまたはヘテロアリールであり；

qは、1、2、3、4または5であり；

rおよびsは、独立して0、1、2または3であり、rとsの合計は2、3または4であり；

30

R¹は水素またはアルキルであり；

R²は、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

R^xおよびR^yは、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキル、フッ素またはハロアルキルであり；

各々のアリールまたはヘテロアリールまたはアリールアルキル基およびヘテロアリールアルキル基上のアリール部分およびヘテロアリール部分は、独立して、置換されていないかまたはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、-G¹、-NO₂、-OR^{1a}、-O-(CR^{4a}R^{5a})_p-O-、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)N(R^b)(R^{3a})、-SR^{1a}、-S(O)₂R^{2a}、-S(O)₂N(R^b)(R^{3a})、-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)N(R^b)(R^{3a})、-N(R^b)(R^{3a})、-N(R^a)C(O)R^{1a}、-N(R^a)C(O)O(R^{1a})、-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})、-(CR^{4a}R^{5a})_m-NO₂、-(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}、-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}、(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3a})、-(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}、-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)₂R^{2a}、-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)₂N(R^b)(R^{3a})、-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)R^{1a}、-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a}、-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a})、-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3a})、-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)

40

50

R^{1a} 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m - N(R^a)C(O)O(R^{1a})$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m - N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m - G^2$ 、シアノアルキルおよびハロアルキルから成る群より選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されており；

R^{1a} および R^{3a} は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキル、ハロアルキル、 G^2 または $-(CR^{6a}R^{7a})_n - G^2$ であり；

R^{2a} は、存在する各々の場合に、独立してアルキル、ハロアルキル、 G^2 または $-(CR^{6a}R^{7a})_n - G^2$ であり；

R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} および R^{7a} は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり；

R^a および R^b は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルであり；

m および n は、存在する各々の場合に、各々独立して1、2、3、4または5であり；

p は、存在する各々の場合に、1または2であり；

$-O-(CR^{4a}R^{5a})_p - O-$ は、アリールまたはヘテロアリールの2個の隣接炭素原子に結合した二価置換基であり；

G^1 は、存在する各々の場合に、複素環またはシクロアルキルであり、各々の G^1 は、独立して、置換されていないかまたはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-OR^{1b}$ 、 $-OC(O)R^{1b}$ 、 $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-SR^{1b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-C(O)R^{1b}$ 、 $-C(O)OR^{1b}$ 、 $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-N(R^a)C(O)R^{1b}$ 、 $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - NO_2$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - OR^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - OC(O)R^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - SR^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - S(O)_2R^{2b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - C(O)R^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - C(O)OR^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - N(R^a)C(O)R^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、シアノアルキルおよびハロアルキルから成る群より選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されており；

R^{1b} および R^{3b} は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルであり；

R^{2b} は、存在する各々の場合に、独立してアルキルまたはハロアルキルであり；ならびに

R^{4b} および R^{5b} は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり；

G^2 は、存在する各々の場合に、アリール、ヘテロアリール、複素環またはシクロアルキルであり、各々の G^2 は、独立して、置換されていないかまたはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-OR^{1b}$ 、 $-OC(O)R^{1b}$ 、 $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-SR^{1b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-C(O)R^{1b}$ 、 $-C(O)OR^{1b}$ 、 $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-N(R^a)C(O)R^{1b}$ 、 $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - NO_2$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - OR^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - OC(O)R^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - SR^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - S(O)_2R^{2b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - C(O)R^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - C(O)OR^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - N(R^a)C(O)R^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、シアノアルキルおよびハロアルキルから成る群より選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されており；

R^{1b} および R^{3b} は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルであり；

R^{2b} は、存在する各々の場合に、独立してアルキルまたはハロアルキルであり；ならびに

R^{4b} および R^{5b} は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり；

G^2 は、存在する各々の場合に、アリール、ヘテロアリール、複素環またはシクロアルキルであり、各々の G^2 は、独立して、置換されていないかまたはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-OR^{1b}$ 、 $-OC(O)R^{1b}$ 、 $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-SR^{1b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-C(O)R^{1b}$ 、 $-C(O)OR^{1b}$ 、 $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-N(R^a)C(O)R^{1b}$ 、 $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - NO_2$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - OR^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - OC(O)R^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - SR^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - S(O)_2R^{2b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - C(O)R^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - C(O)OR^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - N(R^a)C(O)R^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m - N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、シアノアルキルおよびハロアルキルから成る群より選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されており；

(R^{3b})、- (C R^{4b} R^{5b})_m - N (R^b) (R^{3b})、- (C R^{4b} R^{5b})_m - N (R^a) C (O) R^{1b}、- (C R^{4b} R^{5b})_m - N (R^a) C (O) O (R^{1b})、- (C R^{4b} R^{5b})_m - N (R^a) C (O) N (R^b) (R^{3b})、シアノアルキルおよびハロアルキルから成る群より選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されている。]

の化合物または医薬的に許容されるこの塩、アミド、エステルもしくはプロドラッグに関する。

【0023】

本発明のもう1つの態様は、本発明の化合物を含有する医薬組成物に関する。かかる化合物は、典型的にはNNR活性、より詳細には 7 NNR活性、 4 2 NNR活性または 7 NNR活性および 4 2 NNR活性の両方に関係する疾患および障害の治療または予防のための治療レジメンの一部として、本発明の方法に従って投与することができる。

10

【0024】

本発明のさらなる態様は、 7 NNR活性、 4 2 NNR活性または 7 NNR活性および 4 2 NNR活性の両方を調節する方法に関する。この方法は、哺乳動物において 7 NNR活性、 4 2 NNR活性、または 7 NNR活性および 4 2 NNR活性の両方に関係する疾患および障害を治療する、予防するまたは治療と予防の両方を行うために有用である。より詳細には、前記方法は、全身性および神経免疫調節活動の中でも特に、注意欠陥障害、ADHD、AD、パーキンソン病、ツレット症候群、統合失調症、統合失調症の認知障害(CDS)、軽度認知障害、加齢性記憶障害(AAMI)、老年性認知症、AIDS認知症、ピック病、レビ小体関連の認知症、ダウン症候群関連の認知症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、外傷性脳損傷に関連するCNS機能低下、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、異痛、炎症性疼痛、炎症性痛覚過敏、帯状疱疹後神経痛、神経障害、神経痛、糖尿病性神経障害、HIV関連神経障害、神経損傷、関節リウマチ疼痛、変形性関節症疼痛、熱傷、背痛、眼痛、内臓痛、癌性疼痛、歯痛、頭痛、片頭痛、手根管症候群、線維筋痛、神経炎、坐骨神経痛、骨盤過敏症、骨盤痛、術後疼痛、脳卒中後疼痛、月経痛、禁煙、虚血、敗血症、創傷治癒および糖尿病に関連する他の合併症に関係する疾患および障害のために有用である。

20

【0025】

本発明は、疼痛緩和を誘導する、促進するまたは容易にするための方法および組成物を提供する。1つの実施形態では、本発明は、哺乳動物、特にヒトにおいて侵害受容性および/または神経因性疼痛を含む疼痛を治療するまたは予防するための方法であって、(i)ニコチン性アセチルコリン受容体リガンドを投与すること；および(ii)ニコチン性アセチルコリン受容体サブタイプ 4 2アロステリック調節剤を、疼痛を治療するのに有効な量で哺乳動物に投与することを含む方法に関する。より詳細には、本発明は、ニコチン性アセチルコリン受容体サブタイプ 4 2アロステリック調節剤またはこの塩の治療有効量を、ニコチン性アセチルコリン受容体リガンドまたはこの塩と組み合わせて、治療を必要とする被験者に投与することによる変形性関節症疼痛の治療に関する。

30

【0026】

前記化合物、前記化合物を含有する組成物、前記化合物を使用する方法および前記化合物を製造するための工程、ならびにかかる工程において得られる中間体を本明細書でさらに説明する。

40

【発明を実施するための形態】

【0027】

(詳細な記述)

もう1つの態様では、本発明は、上述した式(I)を有する化合物および少なくとも1つの医薬的に許容される担体を含有する組成物に関する。

【0028】

さらにもう1つの態様では、本発明は、上述した式(I)の式を有する化合物を使用し

50

て、全身性および神経免疫調節活動の中でも特に、注意欠陥障害、ADHD、AD、パーキンソン病、ツレット症候群、統合失調症、統合失調症の認知障害(CDS)、軽度認知障害、加齢性記憶障害(AAMI)、老年性認知症、AIDS認知症、ピック病、レビ小体関連の認知症、ダウン症候群関連の認知症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、外傷性脳損傷に関連するCNS機能低下、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、異痛、炎症性疼痛、炎症性痛覚過敏、帯状疱疹後神経痛、神経障害、神経痛、糖尿病性神経障害、HIV関連神経障害、神経損傷、関節リウマチ疼痛、変形性関節症疼痛、熱傷、背痛、眼痛、内臓痛、癌性疼痛、歯痛、頭痛、片頭痛、手根管症候群、線維筋痛、神経炎、坐骨神経痛、骨盤過敏症、骨盤痛、術後疼痛、脳卒中後疼痛、月経痛、禁煙、虚血、敗血症、創傷治癒および糖尿病に関連する他の合併症などの疾患状態を予防し、治療するための方法に関する。

10

【0029】

さらにもう1つの態様では、本発明は、上述した、全身性および神経免疫調節活動の中でも特に、注意欠陥障害、ADHD、AD、パーキンソン病、ツレット症候群、統合失調症、統合失調症の認知障害(CDS)、軽度認知障害、加齢性記憶障害(AAMI)、老年性認知症、AIDS認知症、ピック病、レビ小体関連の認知症、ダウン症候群関連の認知症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、外傷性脳損傷に関連するCNS機能低下、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、異痛、炎症性疼痛、炎症性痛覚過敏、帯状疱疹後神経痛、神経障害、神経痛、糖尿病性神経障害、HIV関連神経障害、神経損傷、関節リウマチ疼痛、変形性関節症疼痛、熱傷、背痛、眼痛、内臓痛、癌性疼痛、歯痛、頭痛、片頭痛、手根管症候群、線維筋痛、神経炎、坐骨神経痛、骨盤過敏症、骨盤痛、術後疼痛、脳卒中後疼痛、月経痛、禁煙、虚血、敗血症、創傷治癒および糖尿病に関連する他の合併症などの疾患状態の予防および治療のための薬剤の製造における、単独でのまたは少なくとも1つの医薬的に許容される担体と組み合わせた、式(I)を有する化合物の使用に関する。

20

【0030】

様々な実施形態において、本発明は、本発明の任意の置換基もしくは化合物もしくは本明細書における任意の他の式で2回以上存在する少なくとも1つの可変要素を提供する。存在する各々の場合の可変要素の定義は、別の場合におけるこの可変要素の定義とは独立する。さらに、置換基の組合せは、かかる組合せが安定な化合物を生じる場合にのみ許容される。安定な化合物は、反応混合物から単離することができる化合物である。

30

【0031】

典型的には、受容体の正確なサブユニット組成が不明確であることを示すのに星印が使用されること、例えば 3 4 * が 3 および 4 タンパク質を他のサブユニットと組み合わせて含有する受容体を示すことは認識され得るが、本明細書で使用される 7 という用語は、正確なサブユニット組成が明確なものと不明確なものの両方の受容体を包含することが意図されている。例えば、本明細書で使用される場合、 7 は、ホモマー(7)₅ 受容体および少なくとも1つの 7 サブユニットを含有する n A C h Rを表す 7 * 受容体を包含する。

40

【0032】

a. 定義

本明細書および付属の特許請求の範囲で使用される場合、特に反対の指定がない限り、以下の用語は示されている意味を有する：

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、2から10個の炭素を有し、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖または分枝鎖炭化水素を意味する。アルケニルの代表的な例は、エテニル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-メチル-1-ヘプテニルおよび3-デセニルを含むが、これらに限定されない。

【0033】

「アルケニレン」という用語は、少なくとも1つの二重結合を含む2から10個の炭素

50

原子の直鎖または分枝鎖炭化水素から誘導される二価基を意味する。アルケニレンの代表的な例は、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ を含むが、これらに限定されない。

【0034】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に結合した、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。アルコキシの代表的な例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシを含むが、これらに限定されない。

【0035】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、1から10個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素を意味する。「低級アルキル」または「 C_{1-6} アルキル」という用語は、1から6個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖炭化水素を意味する。「 C_{1-3} アルキル」という用語は、1から3個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖炭化水素を意味する。アルキルの代表的な例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニルおよびn-デシルを含むが、これらに限定されない。

【0036】

「アルキレン」という用語は、1から10個の炭素原子の直鎖または分枝鎖炭化水素から誘導される二価基を意味する。アルキレンの代表的な例は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ を含むが、これらに限定されない。

【0037】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、2から10個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む直鎖または分枝鎖炭化水素を意味する。アルキニルの代表的な例は、アセチレニル、1-プロピニル、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ペンチニルおよび1-ブチニルを含むが、これらに限定されない。

【0038】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、フェニルまたは二環式アリールを意味する。二環式アリールは、ナフチルまたは単環式シクロアルキルに縮合したフェニル、または単環式シクロアルケニルに縮合したフェニルである。アリール基の代表的な例は、ジヒドロインデニル、インデニル、ナフチル、ジヒドロナフタレニルおよびテトラヒドロナフタレニルを含むが、これらに限定されない。二環式アリールは、二環系内に含まれる任意の炭素原子を介して親分子部分に結合している。本発明のアリール基は、置換されていなくてもよくまたは置換されていてよい。

【0039】

本明細書で使用される「アリールアルキル」という用語は、本明細書で定義されるアルキレン基を介して親分子部分に結合した、本明細書で定義されるアリール基を意味する。アリールアルキルの代表的な例は、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピルおよび2-ナフト-2-イルエチルを含むが、これらに限定されない。

【0040】

本明細書で使用される「シアノ」という用語は、 $-\text{CN}$ 基を意味する。

【0041】

本明細書で使用される「シアノアルキル」という用語は、本明細書で定義されるアルキレン基を介して親分子部分に結合した、本明細書で定義されるシアノ基を意味する。シアノアルキルの代表的な例は、シアノメチル、2-シアノエチルおよび3-シアノプロピルを含むが、これらに限定されない。

【0042】

本明細書で使用される「シクロアルケニル」という用語は、3 から 10 個の炭素原子を有し、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含む単環式または二環式環系を意味する。単環式環系の代表的な例は、2 - シクロヘキセン - 1 - イル、3 - シクロヘキセン - 1 - イル、2, 4 - シクロヘキサジエン - 1 - イルおよび 3 - シクロペンテン - 1 - イルを含むが、これらに限定されない。二環式環系は、本明細書で定義される別の単環式シクロアルキル環に縮合した単環式シクロアルケニル環系、本明細書で定義される単環式アリール環、本明細書で定義される単環式複素環または本明細書で定義される単環式ヘテロアリールに例示される。本発明の二環式環系は、シクロアルケニル環内の利用可能な炭素原子を介して親分子部分に結合していなければならない。二環式環系の代表的な例は、4, 5 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 2, 5] オキサゾール、3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデニル、1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - ペンタレニル、1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 8 a - オクタヒドロ - ペンタレニルを含むが、これらに限定されない。

10

【0043】

本明細書で使用される「シクロアルキル」または「シクロアルカン」という用語は、単環式、二環式または三環式シクロアルキルを意味する。単環式シクロアルキルは、3 から 8 個の炭素原子、0 個のヘテロ原子および 0 個の二重結合を含む炭素環系である。単環式環系の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを含む。二環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキル環に縮合した単環式シクロアルキル、または単環式環の 2 個の非隣接炭素原子が 1、2、3 もしくは 4 個の炭素原子を含むアルキレン架橋によって連結されている架橋単環式環系である。二環式環系の代表的な例は、ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン、ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、ビシクロ [3 . 2 . 2] ノナン、ビシクロ [3 . 3 . 1] ノナンおよびビシクロ [4 . 2 . 1] ノナンを含むが、これらに限定されない。三環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキルに縮合した二環式シクロアルキル、または環系の 2 個の非隣接炭素原子が 1、2、3 もしくは 4 個の炭素原子のアルキレン架橋によって連結されている二環式シクロアルキルに例示される。三環式環系の代表的な例は、トリシクロ [3 . 3 . 1 . 0^{3,7}] ノナン (オクタヒドロ - 2, 5 - メタノペンタレンまたはノルアダマンタン) およびトリシクロ [3 . 3 . 1 . 1^{3,7}] デカン (アダマンタン) を含むが、これらに限定されない。単環式、二環式および三環式シクロアルキルは、置換されていなくてもよくまたは置換されていてもよく、環系内に含まれる任意の置換可能な原子を介して親分子部分に結合している。

20

30

【0044】

本明細書で使用される「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、Cl、Br、I または F を意味する。

【0045】

本明細書で使用される「ハロアルコキシ」という用語は、本明細書で定義されるアルコキシ基を介して親分子部分に結合した、本明細書で定義される少なくとも 1 つのハロゲンを意味する。ハロアルコキシの代表的な例は、クロロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、トリフルオロメトキシおよびペンタフルオロエトキシを含むが、これらに限定されない。

40

【0046】

本明細書で使用される「ハロアルキル」という用語は、1、2、3、4、5 または 6 個の水素原子がハロゲンによって置換されている、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。ハロアルキルの代表的な例は、クロロメチル、2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2 - クロロ - 3 - フルオロペンチルおよび 3, 3, 3 - トリフルオロプロピルなどのトリフルオロプロピルを含むが、これらに限定されない。

【0047】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリールまたは三環式ヘテロアリールを意味する。単環式ヘテロアリールは

50

、5または6員環である。この5員環は2つの二重結合を含む。5員環は、OもしくはSから選択される1個のヘテロ原子または1、2、3もしくは4個の窒素原子および場合により1個の酸素もしくは硫黄原子を含んでよい。6員環は、3つの二重結合および1、2、3または4個の窒素原子を含む。単環式ヘテロアリーの代表的な例は、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、1,3-オキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、1,3-チアゾリル、チエニル、トリアゾリルおよびトリアジニルを含むが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリールは、フェニルに縮合した単環式ヘテロアリール、または単環式シクロアルキルに縮合した単環式ヘテロアリール、または単環式シクロアルケニルに縮合した単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロアリールに縮合した単環式ヘテロアリール、または単環式複素環に縮合した単環式ヘテロアリールから成る。二環式ヘテロアリール基の代表的な例は、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、6,7-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ピリドイミダゾリル、キノリニル、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル、チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イル、チエノ[2,3-c]ピリジン-5-イル、チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イルおよび5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-イルを含むが、これらに限定されない。三環式ヘテロアリールは、フェニルに縮合した二環式ヘテロアリール、または単環式シクロアルキルに縮合した二環式ヘテロアリール、または単環式シクロアルケニルに縮合した二環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロアリールに縮合した二環式ヘテロアリール、または単環式複素環に縮合した二環式ヘテロアリールから成る。三環式ヘテロアリール基の代表的な例は、ジベンゾ[b,d]チオフェニル、9H-カルバゾリルおよびフェナントリジンを含むが、これらに限定されない。本発明の単環式、二環式および三環式ヘテロアリール基の環窒素および硫黄原子は酸化されていてもよい。酸化された単環式、二環式および三環式ヘテロアリール基の代表的な例は、それぞれピリジン1-オキシド、イソキノリン2-オキシドおよびジベンゾ[b,d]チオフェン5,5'-ジオキシドを含むが、これらに限定されない。本発明の単環式、二環式および三環式ヘテロアリール基は、置換されていてもよくまたは置換されていなくてもよく、環系内に含まれる任意の炭素原子または任意の窒素原子を介して親分子部分に結合している。

10

20

30

【0048】

本明細書で使用される「ヘテロアリールアルキル」という用語は、本明細書で定義されるアルキル基を介して親分子部分に結合したヘテロアリール基を意味する。

【0049】

本明細書で使用される「複素環」または「複素環式」という用語は、単環式複素環、二環式複素環または三環式複素環を意味する。単環式複素環は、O、NおよびSから成る群より独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む3員、4員、5員、6員、7員または8員環である。3員または4員環は、0または1つの二重結合ならびにO、NおよびSから成る群より選択される1個のヘテロ原子を含む。5員環は、0または1つの二重結合ならびにO、NおよびSから成る群より選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む。6員環は、0、1または2つの二重結合ならびにO、NおよびSから成る群より選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む。7員および8員環は、0、1、2または3つの二重結合ならびにO、NおよびSから成る群より選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む。単環式複素環の代表的な例は、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサソラニル、1,3-ジチオラニル、1,3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ペラジニル、ペペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラ

40

50

ヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1, 1 - ジオキシドチオモルホリニル (チオモルホリンスルホン)、チオピラニルおよびトリチアニルを含むが、これらに限定されない。二環式複素環は、フェニル基に縮合した単環式複素環、または単環式シクロアルキルに縮合した単環式複素環、または単環式シクロアルケニルに縮合した単環式複素環、または単環式複素環に縮合した単環式複素環、または環の2個の非隣接原子が1、2、3もしくは4個の炭素原子のアルキレン架橋または2、3もしくは4個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されている架橋単環式複素環系である。二環式複素環の代表的な例は、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クロマニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、2, 3 - ジヒドロベンゾチエニル、アザピシクロ [2. 2. 1] ヘプチル (2 - アザピシクロ [2. 2. 1] ヘプト - 2 - イルを含む。)、2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドリル、イソインドリニル、オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロリル、オクタヒドロピロロピリジニルおよびテトラヒドロイソキノリニルを含むが、これらに限定されない。三環式複素環は、フェニル基に縮合した二環式複素環、または単環式シクロアルキルに縮合した二環式複素環、または単環式シクロアルケニルに縮合した二環式複素環、または単環式複素環に縮合した二環式複素環、または二環式環の2個の非隣接原子が1、2、3もしくは4個の炭素原子のアルキレン架橋または2、3もしくは4個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されている二環式複素環に例示される。三環式複素環の例は、オクタヒドロ - 2, 5 - エポキシペンタレン、ヘキサヒドロ - 2H - 2, 5 - メタノシクロペンタ [b] フラン、ヘキサヒドロ - 1H - 1, 4 - メタノシクロペンタ [c] フラン、アザアダマンタン (1 - アザピシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカン) およびオキサアダマンタン (2 - オキサトリシクロ [3. 3. 1. 1^{3, 7}] デカン)、1, 4 - ジアザトリシクロ [4. 3. 1. 1^{3, 8}] ウンデカン、1, 4 - ジアザトリシクロ [4. 3. 1. 1^{3, 8}] ウンデカン - 5 - オンを含むが、これらに限定されない。単環式、二環式および三環式複素環は、環内に含まれる任意の炭素原子または任意の窒素原子を介して親分子部分に結合しており、置換されていなくてもよくまたは置換されていてもよい。

10

20

【0050】

本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素または硫黄原子を意味する。

30

【0051】

本明細書で使用される「ニトロ」という用語は、 $-NO_2$ 基を意味する。

【0052】

本明細書で使用される「オキソ」という用語は、 $=O$ 基を意味する。

【0053】

本明細書で使用される「疼痛」という用語は、慢性および急性疼痛の両方の、侵害受容性疼痛および神経因性疼痛を意味することが理解され、変形性関節症疼痛または関節リウマチ疼痛、眼痛、腸炎症関連の疼痛、心筋炎症関連の疼痛、多発性硬化症関連の疼痛、神経炎関連の疼痛、癌腫および肉腫関連の疼痛、AIDS 関連の疼痛、化学療法関連の疼痛、切断疼痛、三叉神経痛、片頭痛などの頭痛、または帯状疱疹後神経痛、外傷後疼痛および術後疼痛などの神経因性疼痛を含むが、これらに限定されない。

40

【0054】

本明細書で使用される「医薬的に許容される塩、エステルおよびアミド」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等を伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適し、妥当な利益/危険度比に相応し、意図される用途のために有効である式 (I) の化合物の塩、両性イオン、エステルおよびアミドを含む。

【0055】

本明細書で使用される「医薬的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等を伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適し、妥当な利益/危険度比に相応する塩を指す。医薬的に許容され

50

る塩は当技術分野において周知である。前記塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製の間にインサイチュで、または別途に遊離塩基官能基を適切な有機酸と反応させることによって製造できる。

【0056】

代表的な酸付加塩は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩を含むが、これらに限定されない。

10

【0057】

本明細書で使用される「医薬的に許容されるプロドラッグ」または「プロドラッグ」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等を伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適し、妥当な利益/危険度比に相応し、意図される用途のために有効である、本発明の化合物のプロドラッグを表す。

【0058】

b. 化合物

20

本発明の化合物は上記で述べた式(I)を有する。

【0059】

式(I)の化合物中の可変基の特定の値は以下のとおりである。かかる値は、適切な場合、本明細書中前記または下記で定義されるこの他の値、定義、請求項または実施形態のいずれかと共に使用され得る。

【0060】

1つの実施形態では、XはC=Oであり、Rは水素である。

【0061】

もう1つの実施形態では、XはCH₂であり、Rは水素である。

【0062】

1つの実施形態では、XはC=Oであり、RはAr¹である。

30

【0063】

1つの実施形態では、XはCH₂であり、RはAr¹である。

【0064】

もう1つの実施形態では、XはCH₂であり、RはAr¹であり、前記式中、Ar¹は、場合により0、1、2または3個のアルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロまたはモルホリノで置換された、5,5-ジオキシドジベンゾ[b,d]チエン-3-イル、フェニル、ピリジル、チアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、インドリル、チエニル、フラニル、ピラゾリル、ベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾロピリジニルまたはチアゾロピリジニルである。

40

【0065】

さらなる実施形態では、XはCH₂であり、RはAr¹であり、前記式中、Ar¹は、場合により置換されていないかまたは1、2もしくは3個のアルキル、ハロ、シアノ、アルコキシもしくはハロアルキルで置換された、5,5-ジオキシドジベンゾ[b,d]チエン-3-イル、ベンゾオキサゾリルまたはベンゾチアゾリルである。

【0066】

1つの実施形態では、XはC=Oであり、RはAr²-Ar³である。

【0067】

1つの実施形態では、XはCH₂であり、RはAr²-Ar³である。

50

【 0 0 6 8 】

もう1つの実施形態では、XはCH₂であり、RはAr² - Ar³であり、前記式中、Ar²は、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、フェニル、チアゾリルまたは1, 3, 4 - チアジアゾリルであり；およびAr³は、フェニル、ベンゾチエニル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、インドリル、チオフェニルまたはチエニル、フラニル、ピラゾリル、ベンゾフラニルまたはインダゾリルであり、Ar²およびAr³は、各々独立して、場合により0、1、2または3個のアルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、-OR^{1a}、-O-(CR^{4a}AR^{5a})_p-O-、-C(O)R^{1a}、-N(R^b)(R^{3a})または-N(R^a)C(O)R^{1a}で置換されており、R^{1a}およびR^{3a}は、存在する各々の場合に、各々独立してアルキルまたはハロアルキルであり；R^{4a}およびR^{5a}は、存在する各々の場合に、各々独立して水素またはアルキルであり；ならびにR^bは、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルである。

10

【 0 0 6 9 】

さらなる実施形態では、XはCH₂であり、RはAr² - Ar³であり、前記式中、Ar²は、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、チアジアゾリルまたはチアゾリルであり；およびAr³は、フェニル、ベンゾチエニル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、チオフェニル、フラニルまたはインドリルであり、Ar²は置換されておらず、Ar³は、置換されていないかまたは1、2もしくは3個のアルキル、ハロゲン、シアノ、-OR^{1a}、-O-(CR^{4a}AR^{5a})_p-O-、-C(O)R^{1a}、-N(R^b)(R^{3a})、-N(R^a)C(O)R^{1a}またはハロアルキルで置換されており；R^{1a}およびR^{3a}は、存在する各々の場合に、各々独立してアルキルまたはハロアルキルであり；R^{4a}およびR^{5a}は、存在する各々の場合に、各々独立して水素またはアルキルであり；ならびにR^bは、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルである。

20

【 0 0 7 0 】

1つの実施形態では、XはC=Oであり、Rは-C(O)-Ar²-Ar³である。

【 0 0 7 1 】

1つの実施形態では、XはCH₂であり、Rは-C(O)-Ar²-Ar³である。

【 0 0 7 2 】

もう1つの実施形態では、XはCH₂であり、Rは-C(O)-Ar²-Ar³であり、前記式中、Ar²は、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、フェニル、チアゾリルまたは1, 3, 4 - チアジアゾリルであり；およびAr³は、フェニル、ベンゾチエニル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、インドリル、チオフェニルまたはチエニル、フラニル、ピラゾリル、ベンゾフラニルまたはインダゾリルであり、Ar²およびAr³は、各々独立して、場合により0、1、2または3個のアルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、-OR^{1a}、-O-(CR^{4a}AR^{5a})_p-O-、-C(O)R^{1a}、-N(R^b)(R^{3a})または-N(R^a)C(O)R^{1a}で置換されており、R^{1a}およびR^{3a}は、存在する各々の場合に、各々独立してアルキルまたはハロアルキルであり；R^{4a}およびR^{5a}は、存在する各々の場合に、各々独立して水素またはアルキルであり；ならびにR^bは、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルである。

30

40

【 0 0 7 3 】

さらなる実施形態では、XはCH₂であり、Rは-C(O)-Ar²-Ar³であり、前記式中、Ar²は、ピラゾリルまたはチアジアゾリルであり；およびAr³はフェニルであり、Ar²は置換されておらず、Ar³は、置換されていないかまたは1、2もしくは3個のアルキル、ハロゲン、シアノ、-OR^{1a}、-O-(CR^{4a}AR^{5a})_p-O-、-C(O)R^{1a}、-N(R^b)(R^{3a})、-N(R^a)C(O)R^{1a}またはハロアルキルで置換されており；R^{1a}およびR^{3a}は、存在する各々の場合に、各々独立してアルキルまたはハロアルキルであり；R^{4a}およびR^{5a}は、存在する各々の場合に、

50

各々独立して水素またはアルキルであり；ならびに R^b は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルである。

【0074】

1つの実施形態では、 X は $C=O$ であり、 R は $-(CH_2)_q Ar^3$ である。

【0075】

1つの実施形態では、 X は CH_2 であり、 R は $-(CH_2)_q Ar^3$ である。

【0076】

もう1つの実施形態では、 X は CH_2 であり、 R は $-(CH_2)_q Ar^3$ であり、前記式中、 q は 1、2、3、4 または 5 であり、および Ar^3 は、場合により 0、1、2 または 3 個のアルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルまたはニトロで置換されたフェニル、ピリジル、チアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、インドリル、チエニル、フラニル、ピラゾリル、ベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾロピリジニルまたはチアゾロピリジニルである。

10

【0077】

1つの実施形態では、 X は $C=O$ であり、 R は $-C(O)Ar^3$ である。

【0078】

もう1つの実施形態では、 X は CH_2 であり、 R は $-C(O)Ar^3$ であり、前記式中、 Ar^3 は、場合により 0、1、2 または 3 個のアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-OR^{1a}$ 、 $-N(R^b)(R^{3a})$ 、 $-N(R^a)C(O)R^{1a}$ またはハロアルキルで置換されたフェニル、ピリジル、チアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、インドリル、チエニル、フラニル、ピラゾリル、ピロリル、ベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イルまたはキノリニルであり、 R^{1a} および R^{3a} は、存在する各々の場合に、各々独立してアルキルまたはハロアルキルであり；ならびに R^b は、水素、アルキルまたはハロアルキルである。

20

【0079】

さらなる実施形態では、 X は CH_2 であり、 R は $-C(O)Ar^3$ であり、前記式中、 Ar^3 はフェニルまたはヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、ピリジニル、フラニル、インドリル、チエニル、ピラジニル、キノリニル、ピロリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イルまたはインダゾリルから選択され、前記フェニルまたはヘテロアリールは、置換されていないかまたはアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-OR^{1a}$ 、 $-N(R^b)(R^{3a})$ 、 $-N(R^a)C(O)R^{1a}$ またはハロアルキルから選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており、 R^{1a} および R^{3a} は、存在する各々の場合に、各々独立してアルキルまたはハロアルキルであり；ならびに R^b は、水素、アルキルまたはハロアルキルである。

30

【0080】

1つの実施形態では、 X は $C=O$ であり、 R は $-C(O)OAr^3$ である。

【0081】

1つの実施形態では、 X は CH_2 であり、 R は $-C(O)OAr^3$ であり、前記式中、 Ar^3 は、場合により 0、1、2 または 3 個のアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-OR^{1a}$ 、 $-N(R^b)(R^{3a})$ 、 $-N(R^a)C(O)R^{1a}$ またはハロアルキルで置換されたフェニル、ピリジル、チアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、インドリル、チエニル、フラニル、ピラゾリル、ピロリル、ベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イルまたはキノリニルであり； R^{1a} および R^{3a} は、存在する各々の場合に、各々独立してアルキルまたはハロアルキルであり；ならびに R^b は、水素、アルキルまたはハロアルキルである。

40

【0082】

さらなる実施形態では、 X は CH_2 であり、 R は $-C(O)OAr^3$ であり、前記式中

50

10

20

30

40

50

もう1つの実施形態では、XはCH₂であり、Rは-C(O)NR¹R²であり、前記式中、R¹は水素またはアルキルであり；およびR²は、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各々のアリールまたはヘテロアリールまたはアリールアルキル基およびヘテロアリールアルキル基上のアリールおよびヘテロアリール部分は、独立して、置換されていないかまたはアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ハロゲン、シアノ、-G¹、-NO₂、-OR^{1a}、-O-(CR^{4a}R^{5a})_p-O-、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)N(R^b)(R^{3a})、-SR^{1a}、-S(O)₂R^{2a}、-S(O)₂N(R^b)(R^{3a})、-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)N(R^b)(R^{3a})、-N(R^b)(R^{3a})、-N(R^a)C(O)R^{1a}、-N(R^a)C(O)O(R^{1a})、-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})、-(CR^{4a}R^{5a})_m-NO₂、-(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}、-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}、-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3a})、-(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}、-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)₂R^{2a}、-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)₂N(R^b)(R^{3a})、-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)R^{1a}、-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a}、-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a})、-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3a})、-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)R^{1a}、-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1a})、-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})、-(CR^{4a}R^{5a})_m-G²、シアノアルキルおよびハロアルキルから成る群より選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されており；R^{1a}およびR^{3a}は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキル、ハロアルキル、G²または-(CR^{6a}R^{7a})_n-G²であり；R^{2a}は、存在する各々の場合に、独立してアルキル、ハロアルキル、G²または-(CR^{6a}R^{7a})_n-G²であり；R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}およびR^{7a}は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり；R^aおよびR^bは、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルであり；mおよびnは、存在する各々の場合に、各々独立して1、2、3、4または5であり；pは、存在する各々の場合に、1または2であり；-O-(CR^{4a}R^{5a})_p-O-は、アリールまたはヘテロアリールの2個の隣接炭素原子に結合した二価置換基であり；G¹は、存在する各々の場合に、複素環またはシクロアルキルであり、各々のG¹は、独立して、置換されていないかまたはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、オキソ、-NO₂、-OR^{1b}、-OC(O)R^{1b}、-OC(O)N(R^b)(R^{3b})、-SR^{1b}、-S(O)₂R^{2b}、-S(O)₂N(R^b)(R^{3b})、-C(O)R^{1b}、-C(O)OR^{1b}、-C(O)N(R^b)(R^{3b})、-N(R^b)(R^{3b})、-N(R^a)C(O)R^{1b}、-N(R^a)C(O)O(R^{1b})、-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})、-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO₂、-(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}、-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}、-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N

R^b) ($R^3{}^b$)、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-SR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-S(O)_2R^2{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-S(O)_2N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-C(O)R^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-C(O)OR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-N(R^a)C(O)R^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-N(R^a)C(O)O(R^1{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、シアノアルキルおよびハロアルキルから成る群より選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されており； $R^1{}^b$ および $R^3{}^b$ は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルであり； $R^2{}^b$ は、存在する各々の場合に、独立してアルキルまたはハロアルキルであり； $R^4{}^b$ および $R^5{}^b$ は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり；ならびに G^2 は、存在する各々の場合に、アリール、ヘテロアリール、複素環またはシクロアルキルであり、各々の G^2 は、独立して、置換されていないかまたはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-OR^1{}^b$ 、 $-OC(O)R^1{}^b$ 、 $-OC(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-SR^1{}^b$ 、 $-S(O)_2R^2{}^b$ 、 $-S(O)_2N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-C(O)R^1{}^b$ 、 $-C(O)OR^1{}^b$ 、 $-C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^1{}^b$ 、 $-N(R^a)C(O)O(R^1{}^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-NO_2$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-OR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-OC(O)R^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-OC(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-SR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-S(O)_2R^2{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-S(O)_2N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-C(O)R^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-C(O)OR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-N(R^a)C(O)R^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-N(R^a)C(O)O(R^1{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、シアノアルキルおよびハロアルキルから成る群より選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されている。

10

20

【0086】

さらなる実施形態では、 X は CH_2 であり、 R は $-C(O)NR^1R^2$ であり、前記式中、 R^1 は水素またはアルキルであり；ならびに R^2 は、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各々のアリールまたはヘテロアリールまたはアリールアルキル基およびヘテロアリールアルキル基上のアリールおよびヘテロアリール部分は、独立して、置換されていないかまたはアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-OR^1{}^a$ 、 $-C(O)R^1{}^a$ 、 $-N(R^b)(R^3{}^a)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^1{}^a$ から成る群より選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されており； $R^1{}^a$ および $R^3{}^a$ は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルであり；ならびに R^b は水素またはアルキルである。

30

【0087】

1つの実施形態では、 X は $C=O$ であり、 R は $-C(O)-(CR^xR^y)_q-Ar^3$ または $-C(O)-(CR^xR^y)_q-O-Ar^3$ である。

40

【0088】

1つの実施形態では、 X は CH_2 であり、 R は $-C(O)-(CR^xR^y)_q-Ar^3$ または $-C(O)-(CR^xR^y)_q-O-Ar^3$ である。

【0089】

もう1つの実施形態では、 X は CH_2 であり、 R は $-C(O)-(CR^xR^y)_q-Ar^3$ または $-C(O)-(CR^xR^y)_q-O-Ar^3$ であり、前記式中、 R^x および R^y は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルであり； q は1、2または3であり； Ar^3 はアリールまたはヘテロアリールであり；各々のアリールまたはヘテロアリールは、独立して、置換されていないかまたはアルキル、アルケニ

50

ル、アルキニル、アリーールアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-G^1$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{1a}$
 $-O-(CR^{4a}R^{5a})_p-O-$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{2a}$ 、 $-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$ 、 $-C$
 $(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)N(R^b)(R^{3a})$ 、 $-N(R^b)(R^{3a})$ 、 $-N(R^a)C(O)R^{1a}$ 、 $-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-NO_2$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2R^{2a}$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)R^{1a}$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a}$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a})$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3a})$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)R^{1a}$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$ 、 $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^2$ 、シアノアルキルおよびハロアルキルから成る群より選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されており；前記式中、 R^{1a} および R^{3a} は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキル、ハロアルキル、 G^2 または $-(CR^{6a}R^{7a})_n-G^2$ であり； R^{2a} は、存在する各々の場合に、独立してアルキル、ハロアルキル、 G^2 または $-(CR^{6a}R^{7a})_n-G^2$ であり； R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} および R^{7a} は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり； R^a および R^b は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルであり； m および n は、存在する各々の場合に、各々独立して1、2、3、4または5であり； p は、存在する各々の場合に、1または2であり； $-O-(CR^{4a}R^{5a})_p-O-$ は、アリーールまたはヘテロアリーールの2個の隣接炭素原子に結合した二価置換基であり； G^1 は、存在する各々の場合に、複素環またはシクロアルキルであり、各々の G^1 は、独立して、置換されていないかまたはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-OR^{1b}$ 、 $-OC(O)R^{1b}$ 、 $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-SR^{1b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-C(O)R^{1b}$ 、 $-C(O)OR^{1b}$ 、 $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-N(R^a)C(O)R^{1b}$ 、 $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO_2$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ 、 $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、シアノアルキルおよびハロアルキルから成る群より選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されており； R^{1b} および R^{3b} は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルであり； R^{2b} は、存在する各々の場合に、独立してアルキルまたはハロアルキルであり； R^{4b} および R^{5b} は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり；ならびに G^2 は、存在する各々の場合に、アリーール、ヘテロアリーール、複素環またはシクロアルキルであり、各々の G^2 は、独立して、置換されていないかまたはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-OR^{1b}$ 、 $-OC(O)R^{1b}$ 、 $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-SR^{1b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-C(O)R^{1b}$ 、 $-C(O)OR^{1b}$ 、 $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-N(R^b)(R^{3b})$ 、 $-N(R^a)C(O)R^{1b}$ 、 $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$

10

20

30

40

50

($R^3 b$)、 $-(CR^4 b R^5 b)_m - NO_2$ 、 $-(CR^4 b R^5 b)_m - OR^1 b$ 、 $-(CR^4 b R^5 b)_m - OC(O)R^1 b$ 、 $-(CR^4 b R^5 b)_m - OC(O)N(R^b)(R^3 b)$ 、 $-(CR^4 b R^5 b)_m - SR^1 b$ 、 $-(CR^4 b R^5 b)_m - S(O)_2 R^2 b$ 、 $-(CR^4 b R^5 b)_m - S(O)_2 N(R^b)(R^3 b)$ 、 $-(CR^4 b R^5 b)_m - C(O)R^1 b$ 、 $-(CR^4 b R^5 b)_m - C(O)OR^1 b$ 、 $-(CR^4 b R^5 b)_m - C(O)N(R^b)(R^3 b)$ 、 $-(CR^4 b R^5 b)_m - N(R^b)(R^3 b)$ 、 $-(CR^4 b R^5 b)_m - N(R^a)C(O)R^1 b$ 、 $-(CR^4 b R^5 b)_m - N(R^a)C(O)O(R^1 b)$ 、 $-(CR^4 b R^5 b)_m - N(R^a)C(O)N(R^b)(R^3 b)$ 、シアノアルキルおよびハロアルキルから成る群より選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されている。

10

【0090】

さらなる実施形態では、Xは CH_2 であり、Rは $C(O) - (CR^x R^y)_q - Ar^3$ または $-C(O) - (CR^x R^y)_q - O - Ar^3$ であり、前記式中、 R^x および R^y は、存在する各々の場合に、各々独立して水素またはアルキルであり；qは1または2であり； Ar^3 は、フェニル、ナフチルまたはチエニルであり、前記フェニル、ナフチルまたはチエニルは、置換されていないかまたはアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-OR^1 a$ 、 $-N(R^b)(R^3 a)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^1 a$ またはハロアルキルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R^1 a$ および $R^3 a$ は、存在する各々の場合に、各々独立してアルキルまたはハロアルキルであり；ならびに R^b は、水素、アルキルまたはハロアルキルである。

20

【0091】

1つの実施形態では、Xは $C=O$ であり、Rは(i)である。

【0092】

1つの実施形態では、Xは CH_2 であり、Rは(i)である。

【0093】

もう1つの実施形態では、Xは CH_2 であり、Rは(i)であり、前記式中、 R^x および R^y は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルであり；rおよびsは、独立して0、1、2または3であり；rとsの合計は2、3または4であり；Aはアリールまたはヘテロアリールであり；各々のアリールまたはヘテロアリールは、独立して、置換されていないかまたはアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-G^1$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^1 a$ 、 $-O - (CR^4 a R^5 a)_p - O -$ 、 $-OC(O)R^1 a$ 、 $-OC(O)N(R^b)(R^3 a)$ 、 $-SR^1 a$ 、 $-S(O)_2 R^2 a$ 、 $-S(O)_2 N(R^b)(R^3 a)$ 、 $-C(O)R^1 a$ 、 $-C(O)OR^1 a$ 、 $-C(O)N(R^b)(R^3 a)$ 、 $-N(R^b)(R^3 a)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^1 a$ 、 $-N(R^a)C(O)O(R^1 a)$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^3 a)$ 、 $-(CR^4 a R^5 a)_m - NO_2$ 、 $-(CR^4 a R^5 a)_m - OR^1 a$ 、 $-(CR^4 a R^5 a)_m - OC(O)R^1 a$ 、 $-(CR^4 a R^5 a)_m - OC(O)N(R^b)(R^3 a)$ 、 $-(CR^4 a R^5 a)_m - SR^1 a$ 、 $-(CR^4 a R^5 a)_m - S(O)_2 R^2 a$ 、 $-(CR^4 a R^5 a)_m - S(O)_2 N(R^b)(R^3 a)$ 、 $-(CR^4 a R^5 a)_m - C(O)R^1 a$ 、 $-(CR^4 a R^5 a)_m - C(O)OR^1 a$ 、 $-(CR^4 a R^5 a)_m - C(O)N(R^b)(R^3 a)$ 、 $-(CR^4 a R^5 a)_m - N(R^b)(R^3 a)$ 、 $-(CR^4 a R^5 a)_m - N(R^a)C(O)R^1 a$ 、 $-(CR^4 a R^5 a)_m - N(R^a)C(O)O(R^1 a)$ 、 $-(CR^4 a R^5 a)_m - N(R^a)C(O)N(R^b)(R^3 a)$ 、 $-(CR^4 a R^5 a)_m - G^2$ 、シアノアルキルおよびハロアルキルから成る群より選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されており；前記式中、 $R^1 a$ および $R^3 a$ は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキル、ハロアルキル、 G^2 または $-(CR^6 a R^7 a)_n - G^2$ であり； $R^2 a$ は、存在する各々の場合に、独立してアルキル、ハロアルキル、 G^2 または $-(CR^6 a R^7 a)_n - G^2$ であり； $R^4 a$ 、 $R^5 a$ 、 $R^6 a$ および $R^7 a$ は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり； R^a および R^b は、存在する各

30

40

50

々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルであり； m および n は、存在する各々の場合に、各々独立して1、2、3、4または5であり； p は、存在する各々の場合に、1または2であり； $-O-(CR^4{}^aR^5{}^a)_p-O-$ は、アリーールまたはヘテロアリーールの2個の隣接炭素原子に結合した二価置換基であり； G^1 は、存在する各々の場合に、複素環またはシクロアルキルであり、各々の G^1 は、独立して、置換されていないかまたはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-OR^1{}^b$ 、 $-OC(O)R^1{}^b$ 、 $-OC(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-SR^1{}^b$ 、 $-S(O)_2R^2{}^b$ 、 $-S(O)_2N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-C(O)R^1{}^b$ 、 $-C(O)OR^1{}^b$ 、 $-C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^1{}^b$ 、 $-N(R^a)C(O)O(R^1{}^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-NO_2$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-OR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-OC(O)R^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-OC(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-SR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-S(O)_2R^2{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-S(O)_2N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-C(O)R^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-C(O)OR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-N(R^a)C(O)R^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-N(R^a)C(O)O(R^1{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、シアノアルキルおよびハロアルキルから成る群より選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されており； $R^1{}^b$ および $R^3{}^b$ は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、アルキルまたはハロアルキルであり； $R^2{}^b$ は、存在する各々の場合に、独立してアルキルまたはハロアルキルであり； $R^4{}^b$ および $R^5{}^b$ は、存在する各々の場合に、各々独立して水素、ハロゲン、アルキルまたはハロアルキルであり；ならびに G^2 は、存在する各々の場合に、アリーール、ヘテロアリーール、複素環またはシクロアルキルであり、各々の G^2 は、独立して、置換されていないかまたはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-OR^1{}^b$ 、 $-OC(O)R^1{}^b$ 、 $-OC(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-SR^1{}^b$ 、 $-S(O)_2R^2{}^b$ 、 $-S(O)_2N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-C(O)R^1{}^b$ 、 $-C(O)OR^1{}^b$ 、 $-C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^1{}^b$ 、 $-N(R^a)C(O)O(R^1{}^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-NO_2$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-OR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-OC(O)R^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-OC(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-SR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-S(O)_2R^2{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-S(O)_2N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-C(O)R^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-C(O)OR^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-N(R^b)(R^3{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-N(R^a)C(O)R^1{}^b$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-N(R^a)C(O)O(R^1{}^b)$ 、 $-(CR^4{}^bR^5{}^b)_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^3{}^b)$ 、シアノアルキルおよびハロアルキルから成る群より選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されている。

10

20

30

40

【0094】

もう1つの実施形態では、 X は CH_2 であり、および $R(i)$ 、前記式中、 R^x および R^y は、存在する各々の場合に、各々独立して水素またはアルキルであり； r および s は、独立して0、1または2であり； r と s の合計は2または3であり； A はフェニルであり、前記フェニルは、置換されていないかまたはアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-OR^1{}^a$ 、 $-N(R^b)(R^3{}^a)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^1{}^a$ もしくはハロアルキルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R^1{}^a$ および $R^3{}^a$ は、存在する各々の場合に、各々独立してアルキルまたはハロアルキルであり；ならびに R^b は、水素、アルキルまたはハロアルキルである。

【0095】

50

もう1つの実施形態では、XはCH₂であり、およびR(i)、前記式中、R^xおよびR^yは、存在する各々の場合に、各々独立して水素またはアルキルであり；rおよびsは、独立して0、1または2であり；rとsの合計は2または3であり；Aはフェニルであり、前記フェニルは、置換されていないかまたはアルキル、ハロゲン、シアノ、-OR^{1a}、-N(R^b)(R^{3a})、-N(R^a)C(O)R^{1a}もしくはハロアルキルから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており；R^{1a}およびR^{3a}は、存在する各々の場合に、各々独立してアルキルまたはハロアルキルであり；ならびにR^bは、水素、アルキルまたはハロアルキルである。

【0096】

さらなる実施形態では、XはCH₂であり、およびR(i)、前記式中、R^xおよびR^yは各々水素であり；rおよびsは、独立して0、1または2であり；rとsの合計は2または3であり；Aはフェニルであり、前記フェニルは、置換されていないかまたはアルキル、ハロゲン、シアノ、-OR^{1a}、-N(R^b)(R^{3a})、-N(R^a)C(O)R^{1a}もしくはハロアルキルから選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されており；R^{1a}およびR^{3a}は、存在する各々の場合に、各々独立してアルキルまたはハロアルキルであり；ならびにR^bは、水素、アルキルまたはハロアルキルである。

【0097】

本発明の一部として企図される化合物の特定の実施形態は、以下を含むが、これらに限定されない：

4 - (チエノ[2,3-c]ピリジン-5-イルカルボニル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}.8]ウンデカン；

4 - (チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イルカルボニル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}.8]ウンデカン；

4 - (5,5-ジオキシドジベンゾ[b,d]チエン-3-イル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}.8]ウンデカン；

4 - (5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}.8]ウンデカン；

4 - (6-フェニルピリダジン-3-イル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}.8]ウンデカン；

4 - [6-(1-ベンゾチエン-5-イル)ピリダジン-3-イル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}.8]ウンデカン；

4 - (3-メトキシベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}.8]ウンデカン；

4 - (1-ナフチルアセチル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}.8]ウンデカン；

4 - (ピリジン-2-イルカルボニル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}.8]ウンデカン；

4 - (フェノキシアセチル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}.8]ウンデカン；

4 - (3-クロロベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}.8]ウンデカン；

N - [4-(1,4-ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}.8]ウンデカ-4-イルカルボニル)フェニル] - N, N - ジメチルアミン；

4 - [(2-メチルフェニル)アセチル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}.8]ウンデカン；

3 - (1,4-ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}.8]ウンデカ-4-イルカルボニル)ベンゾニトリル；

4 - (2-メチルベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}.8]ウンデカン；

N - [4-(1,4-ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}.8]ウンデカ-4-イル

10

20

30

40

50

カルボニル)フェニル]アセトアミド;

4 - [(3 - メチルフェニル)アセチル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - (2, 5 - ジメチルベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - (3 - フェニルプロパノイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

N - [3 - (1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカ - 4 - イルカルボニル)フェニル]アセトアミド;

4 - (4 - エチルベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン; 10

4 - { [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]アセチル} - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - (2, 4 - ジメチルベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - (3 - フェニルブタノイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルカルボニル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - (4 - エトキシベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン; 20

N - { 4 - [2 - (1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカ - 4 - イル) - 2 - オキシエチル]フェニル} - N, N - ジメチルアミン;

4 - (2, 3 - ジフルオロベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - (3 - メチルベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - (2, 5 - ジメチル - 3 - フロイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - (ピリジン - 3 - イルカルボニル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン; 30

4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - (3 - メチル - 2 - フロイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - [(1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)カルボニル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - (1H - インドール - 5 - イルカルボニル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - (3, 5 - ジメトキシベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン; 40

4 - [(4 - メチルチエン - 2 - イル)カルボニル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - [(2, 5 - ジメトキシフェニル)アセチル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - [(5 - メチルチエン - 2 - イル)カルボニル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - (2 - フルオロベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン;

4 - [(2 - フルオロフェニル)アセチル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 50

- . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3
 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - (3 , 4 - ジフルオロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - (チエン - 2 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - [(5 - メチルピラジン - 2 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - (2 , 3 - ジメチルベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ; 10
 4 - (キノリン - 2 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - (チエン - 2 - イルアセチル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - [(3 - メトキシフェニル) アセチル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - [(1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 2 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカ - 4 - イルカルボニル) フェノール ; 20
 4 - [(2 - メトキシピリジン - 3 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - (1 H - ピロール - 2 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - (1 H - インダゾール - 3 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - (5 - クロロ - 2 - メトキシベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ; 30
 4 - (2 , 4 - ジフルオロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - (チエン - 3 - イルアセチル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - (2 - フロイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - ベンゾイル - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ; 40
 4 - (2 - メトキシベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 4 - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ;
 N - { 4 - [5 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカ - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } - N , N - ジメチルアミン ;
 4 - [5 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン ; 50

4 - [5 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (4 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - { 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (3 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (3 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (2 - フリル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - (5 - チエン - 3 - イルピリジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - (3 , 3' - ビピリジン - 5 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - (3 , 4' - ビピリジン - 5 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (2 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカ - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] ベンゾニトリル ;

3 - [5 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカ - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] ベンゾニトリル ;

4 - { 5 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - [5 - (1 , 3 - ベンゾジオキサソール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

4 - (2' - メトキシ - 3 , 3' - ビピリジン - 5 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;

10

20

30

40

50

N - { 3 - [5 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカ - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } アセトアミド ;
 4 - [5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
 4 - (6' - メトキシ - 3 , 3' - ビピリジン - 5 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
 4 - [5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
 4 - [5 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
 4 - [5 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
 1 - { 5 - [5 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカ - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] チエン - 2 - イル } エタノン ;
 4 - (5 - ピリミジン - 5 - イルピリジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
 1 - { 2 - [5 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカ - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } エタノン ;
 4 - [5 - (1H - インドール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
 4 - [5 - (1H - インドール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
 4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
 4 - [5 - (3 - メチルフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
 4 - [5 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
 4 - [5 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
 4 - (6 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ;
 4 - (6 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン ; または
 4 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン。

10

20

30

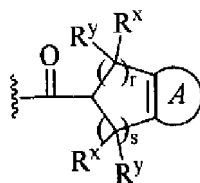
40

【 0 0 9 8 】

本発明のもう1つの実施形態は、Rが、Ar¹、Ar² - Ar³、- (CH₂)_q Ar³、- C(O) Ar³、- C(O) OAr³、- C(O) NR¹ R²、- C(O) - (CR^x R^y)_q - Ar³、- C(O) - (CR^x R^y)_q - O - Ar³、- C(O) - Ar² - Ar³または(i)である式(I)の化合物の製造のために有用な、Rが水素である式(I)の化合物に関する。

【 0 0 9 9 】

【化 3】



(i)

【0100】

10

本発明の一部として企図される化合物の特定の実施形態は、式(I)の化合物、例えば

1, 4 - ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン - 5 - オンまたは
1, 4 - ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン
を含むが、これらに限定されない。

【0101】

20

本明細書で開示される化合物は、非対称的に置換された炭素または硫黄原子を含んでよく、従って単一の立体異性体（例えば単一エナンチオマーもしくは単一ジアステレオマー）、立体異性体の混合物（例えばエナンチオマーもしくはジアステレオマーの任意の混合物）またはこれらのラセミ混合物として存在してよく、前記のものとして単離され得る。前記化合物の個々の光学活性形態は、例えば光学活性出発物質からの合成によって、キラル合成によって、酵素分割によって、生体内変化によってまたはクロマトグラフィ分離によって製造することができる。本発明は、NNR活性、特に 7NNR、4 2 NNR または 7 および 4 2 NNR の両方の活性の調節において有用な特性を有するあらゆるラセミ体、光学活性体、立体異性体またはこれらの様々な割合の混合物を包含することが理解されるべきである。本明細書で説明される化学構造中に存在するキラル中心の立体化学が特定されていない場合、この化学構造は、各々のキラル中心のいずれかの立体異性体およびこれらの混合物を含む化合物を包含することが意図されている。

【0102】

30

本発明の化合物においては、幾何異性体が存在し得る。本発明は、炭素 - 炭素二重結合、炭素 - 窒素二重結合、シクロアルキル基または複素環基の周囲の置換基の配置から生じる様々な幾何異性体およびこれらの混合物を企図する。炭素 - 炭素二重結合または炭素 - 窒素結合の周囲の置換基はZまたはE立体配置であると称され、シクロアルキルまたは複素環の周囲の置換基はシスまたはトランス立体配置であると称される。

【0103】

本明細書で開示される化合物は互変異性の現象を示し得ることが理解されるべきである。

【0104】

40

本明細書の範囲内の化合物は、化合物の命名または式の図において可能な互変異体、幾何異性体または立体異性体のうちの1つによってのみ表されることがある。しかし、本発明はあらゆる互変異体、幾何異性体または立体異性体およびこれらの混合物を包含し、化合物の命名または式の図の中で用いられるいずれか1つの互変異体、幾何異性体または立体異性体だけに限定されるものではないことが理解されるべきである。

【0105】

本発明はまた、1以上の原子が自然界で通常認められる原子質量または原子番号とは異なる原子質量または原子番号を有する原子によって置き代えられているという事実を除き、式Iに示した化合物と同一である同位体標識化合物を含む。本発明の化合物に組み込むのに適切な同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素、例えば、それぞれ ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F および ³⁶Cl などであるが、これらに限定されない。重水素、即ち ²H のよ

50

うなより重い同位体での置換は、代謝安定性の増大、例えばインビボ半減期の延長または必要用量の低減から生じる特定の治療的利点を与えることができ、従って、一部の状況では好ましいと考えられる。陽電子放射同位体を組み込んだ化合物は、受容体の分布を調べるための医用画像および陽電子放射断層撮影（PET）検査において有用である。式（I）の化合物に組み込むことができる適切な陽電子放射同位体は、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O および ^{18}F である。式（I）の同位体標識化合物は、一般に当業者に公知の従来技術によってまたは非同位体標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して付属の実施例およびスキームで述べるのと類似の工程によって製造することができる。本発明の放射性標識化合物は、以下で述べるアッセイのような結合アッセイにおいて ^7NNR リガンドの有効性を決定するための標準品として使用できる。

10

【0106】

c. 生物学的データ

本発明の代表的化合物の ^7NNR に対するリガンドとしての有効性を調べるため、 $[\text{}^3\text{H}]$ -DPPB 結合アッセイまたは $[\text{}^3\text{H}]$ -メチルリカコニチン（MLA）結合アッセイに従って本発明の化合物を評価した。本発明の代表的化合物の ^4NRR に対するリガンドとしての有効性を調べるため、以下で述べるように実施した、 $[\text{}^3\text{H}]$ -シチシン結合アッセイに従って本発明の化合物を評価した。

【0107】

以下の生物学的データの説明において使用した略語は次のとおりである：BSAはウシ血清アルブミン；BSSは平衡塩類溶液；HPLCは高速液体クロマトグラフィ；PEIはポリ（エチレンジアミン）溶液；Trisはトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン；Tris-Clはトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンヒドロクロリド。

20

【0108】

(i) $[\text{}^3\text{H}]$ -シチシン結合

^4NRR サブタイプへの結合を、Pabreza L. A., et al., Mol. Pharm. 1991, 39: 9-12に記載されている手順に変更を加えた条件に従って測定した。小脳を除くラット脳からの膜富化画分（ABS Inc., Wilmington, DE）を4で緩やかに解凍し、洗浄して、30容量のBSS-Tris緩衝液（120 mM NaCl / 5 mM KCl / 2 mM CaCl_2 / 2 mM MgCl_2 / 50 mM Tris-Cl, pH 7.4、4）に再懸濁した。タンパク質100から200 μg および0.75 nM $[\text{}^3\text{H}]$ -シチシン（30 Ci / mmol; Perkin Elmer / NEN Life Science Products, Boston, MA）を含む試料を最終容量500 μL で4にて75分間温置した。7対数希釈濃度の各化合物を2組で試験した。10 μM （-）-ニコチンの存在下で非特異的結合を測定した。96穴ろ過装置（Packard Instruments, Meriden, CT）を使用して、予備湿潤化したガラス繊維フィルタープレート（Millipore, Bedford, MA）への真空ろ過によって結合放射能を単離し、次に氷冷BSS緩衝液（120 mM NaCl / 5 mM KCl / 2 mM CaCl_2 / 2 mM MgCl_2 ）2 mLで速やかに洗浄した。Packard MicroScint-20（登録商標）シンチレーションカクテル（40 μL ）を各ウエルに添加し、Packard TopCount（登録商標）装置を用いて放射能を測定した。Microsoft Excel（登録商標）ソフトウェアでの非線形回帰によって IC_{50} 値を決定した。 K_i 値を、チェン-ブルソフ（Cheng-Prusoff）式 $[K_i = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{リガンド}] / K_D)]$ を用いて IC_{50} から計算した。

30

40

【0109】

(ii) $[\text{}^3\text{H}]$ -メチルリカコニチン（MLA）結合

結合条件は $[\text{}^3\text{H}]$ -シチシン結合の場合と同様であった。小脳を除くラット脳からの膜富化画分（ABS Inc., Wilmington, DE）を4で緩やかに解凍し、洗浄して、30容量のBSS-Tris緩衝液（120 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl_2 、2 mM MgCl_2 および50 mM Tris-Cl, pH 7

50

．4、22)に再懸濁した。タンパク質100から200 μ g、5nM [3 H] - M L A (25Ci / mmol ; Perkin Elmer / NEN Life Science Products , Boston , MA) および0.1%ウシ血清アルブミン (BSA , Millipore , Bedford , MA) を含む試料を最終容量500 μ Lで22にて60分間温置した。7対数希釈濃度の各化合物を2組で試験した。10 μ M M L Aの存在下で非特異的結合を測定した。96穴ろ過装置 (Packard Instruments , Meriden , CT) を使用して、2% BSAで予備湿潤処理したガラス繊維フィルタープレートへの真空ろ過によって結合放射能を単離し、次に氷冷BSS 2mLで速やかに洗浄した。Packard MicroScint - 20 (登録商標) シンチレーションカクテル (40 μ L) を各ウエルに添加し、Packard Top Count (登録商標) 装置を用いて放射能を測定した。Microsoft Excel (登録商標) ソフトウェアでの非線形回帰によってIC₅₀ 値を決定した。K_i 値を、チェン - プルソフ式 [$K_i = IC_{50} / (1 + [リガンド] / K_D)$] を用いてIC₅₀ から計算した。

【0110】

(iii) [3 H] - DPPB 結合

7 NNRサブタイプに結合している [3 H] - DPPB、 [3 H] - (S, S) - 2, 2 - ジメチル - 5 - (6 - フェニル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - アザ - 2 - アゾニア - ビシクロ [2.2.1] ヘプタンヨージドを、参照により本明細書に組み込まれる Anderson, D. J. ; et al. , J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008, 324: 179 - 187に記載されているように小脳を除くラット脳またはヒト皮質からの膜富化画分 (ABS Inc. , Wilmington , DE) を使用して測定した。簡単に述べると、ペレットを4で解凍し、洗浄して、ポリトロンを7の設定で用いて30容量のBSS - Tris緩衝液 (120mM NaCl、5mM KCl、2mM CaCl₂、2mM MgCl₂ および50mM Tris - Cl、pH7.4、4) に再懸濁した。タンパク質100から200 μ g および0.5nM [3 H] - DPPB (62.8Ci / mmol ; R46V , Abbott Labs) を含む7対数希釈濃度の試験化合物を、2組において最終容量500 μ Lで4にて75分間温置した。10 μ M メチルリカコニチンの存在下で非特異的結合を測定した。Packard セルハーベスタを用いて、0.3%ポリエチレンイミンで予浸したMillipore MultiScreen (登録商標) 収集プレートFBで結合放射能を収集し、氷冷緩衝液2.5mLで洗浄して、Packard TopCount Microplate カウンタを用いて放射能を測定した。Microsoft Excel (登録商標) またはAssay Explorerでの非線形回帰によってIC₅₀ 値を決定した。K_i 値を、チェン - プルソフ式 [$K_i = IC_{50} / (1 + [リガンド] / K_D)$] を用いてIC₅₀ から計算し、表1に示している。 [3 H] - DPPBは以下で述べる製造手順に従って得た。

【0111】

【表 1】

表 1 [^3H]-DPPB 結合

実施例	Ki (μM)	実施例	Ki (μM)
1	0.701	104	0.0263
3	0.0116	105	0.1334
4	0.456	106	0.0264
5	0.0023	108	0.0377
8	0.0035	110	0.0536
37	>10	111	0.114
57	0.0236	112	0.0355
90	0.0485	113	>10
99	>10		

10

【0112】

(iv) [メチル - ^3H] 2, 2 - ジメチル - 5 - (6 - フェニル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - アザ - 2 - アゾニア - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン; ヨージドの製造
 上記の [^3H] - DPPB 結合アッセイで使用した [メチル - ^3H] 2, 2 - ジメチル - 5 - (6 - フェニル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - アザ - 2 - アゾニア - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン; ヨージドは、以下の手順に従って製造した。

【0113】

20

段階 1: t - ブチル (S, S) - 5 - (6 - フェニル - ピリダジン - 3 - イル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - カルボキシラートの製造

トリエチルアミン (20 mL) をトルエン (50 mL) 中の t - ブチル (S, S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (3.43 g、17.3 mmol、Aldrich Chemical Company) および 3 - クロロ - 6 - フェニルピリダジン (3.30 g、17.3 mmol、Aldrich Chemical Company) の懸濁液に添加し、混合物を窒素下で 100 °C にて 7 日間加熱した。この暗色混合物を室温に冷却し、生じた沈殿物をろ過によって単離して、トルエン (15 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥して、表題化合物をオフホワイト色固体として得た。ろ液を濃縮し、酢酸エチルで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって残留物を精製して、さらなる生成物を得た: MS (DCI / NH_3) m/z 353 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

30

【0114】

段階 2: (S, S) - 2 - メチル 5 - (6 - フェニル - ピリダジン - 3 - イル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタンの製造

段階 1 から得られた生成物 (3.41 g、9.7 mmol) をギ酸 (20 mL) に溶解し、ホルマリン (37 重量%、1.0 g、12.3 mmol) で処理した。混合物を 100 °C で 1 時間加熱し、褐色溶液を室温に冷却して、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン - メタノール - 水酸化アンモニウム (95:5:1) で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって残留物を精製し、表題化合物を得た: MS (DCI / NH_3) m/z 267 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

40

【0115】

段階 3: [^3H] - (S, S) - 2, 2 - ジメチル - 5 - (6 - フェニル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - アザ - 2 - アゾニア - ビシクロ [2.2.1] ヘプタンヨージド ([^3H] - DPPB) の製造

トルエン中の [^3H] ヨウ化メチル (0.1 mL 中 250 mCi、85 Ci / mmol、American Radiolabeled Chemicals, Inc.) を、段階 2 から得られた生成物のジクロロメタン中の溶液 (0.45 mL 中 0.788 mg、2.96 μmol) と組み合わせた。バイアルに蓋をし、混合物を室温で一晩反応させた。メタノールを添加し、溶媒を蒸発させて 42 mCi を得た。HPLC 精製のために生

50

成物をメタノールに取った。

【0116】

段階4：高速液体クロマトグラフィ（HPLC）による精製

[³H]-DPPB約7mCiを蒸発乾固させ、残留物を合計約4.5mLのアセトニトリル：水：トリフルオロ酢酸（15：85：0.1）に溶解した。Agilent HPLCシステムを使用してPhenomenex（登録商標）Luna（登録商標）C18（2）カラム（5μ、内径250mm×4.6mm）で各注入当たり約0.9mLとした。[³H]-DPPBを20分で10%Bから20%Bの勾配移動相によって溶出し、移動相A＝水中0.1%トリフルオロ酢酸および移動相B＝アセトニトリル中0.1%トリフルオロ酢酸、流速約1mL/分であった。ピーク検出およびクロマトグラムを、275nmに設定したAgilent可変波長UV検出器で得た。Agilentフラクションコレクタを用いて[³H]-DPPBを含む画分を約14分の時点で収集した。画分を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を200ブルーのエタノール（2mL）に溶解し、0.7mCiを得た。

10

【0117】

段階5：純度および比放射能の測定

[³H]-DPPBを、クォータリポンプ、オートサンブラおよび光ダイオードアレイUV検出器から成るAgilent 1100シリーズHPLCシステムを用いて検定した。Packard Radiomatic A 500放射能検出器をHPLCシステムに接続した。放射能検出のために、500μLフローセルおよび3：1比のUltima-Flo Mシンチレーションカクテル：HPLC移動相を使用した。Phenomenex（登録商標）Luna（登録商標）C18（2）カラム（5μ、内径250mm×4.6mm）を用いて分析を実施した。移動相は、10%Bから開始し、20分で20%Bへと下降して、次に1分で90%Bに下降し、9分間90%Bに保持する勾配から成り、移動相A＝水中0.1%トリフルオロ酢酸および移動相B＝アセトニトリル中0.1%トリフルオロ酢酸であった。流速は約1mL/分に設定し、UV検出器は275nmに設定した。

20

【0118】

本発明の好ましい化合物は、[³H]-MLAアッセイによって試験した場合、約0.01nmolから約10μmolのK_i値を有し、多くは1μmol未満のK_i値を有していた。他の好ましい化合物は、約0.01nmolから少なくとも10μmolの本発明の化合物の[³H]-シチシン結合値を示した。他の好ましい化合物は、約0.01nmolから少なくとも10μmolの本発明の化合物の[³H]-DPPB結合値を示した。最も好ましい化合物は、7受容体または42受容体またはこれらの両方に対して0.01から1000nMの範囲の結合親和性を有していた。一部の好ましい化合物は、42受容体と比較して7受容体でより大きな効力を示した。

30

【0119】

本発明の化合物は、受容体の活性またはシグナル伝達を変化させることによって42、7NNRまたは42および7の両方のNNRの機能を調節する、42、7NNRまたは42および7の両方のNNRにおけるリガンドである。前記化合物は、受容体の基礎活性を阻害する逆アゴニストまたは受容体活性化アゴニストの作用を完全にブロックするアンタゴニストであり得る。これらの化合物はまた、42、7または42と7の両方のNNR受容体を部分的にブロックするまたは部分的に活性化する部分アゴニストまたは前記受容体を活性化するアゴニストであり得る。42、7または42と7の両方の受容体への結合はまた、様々なキナーゼおよびホスファターゼが関与する重要なシグナル伝達過程ならびに記憶、細胞保護、遺伝子転写および疾患修飾への作用にとって重要なタンパク質間相互作用を生じさせる。

40

【0120】

d. 化合物を使用する方法

本発明の化合物および組成物は、NNR、特に7NNR、42NNRまたは

50

7 および 4 2 の両方の NNR の作用を調節するために有用である。特に、本発明の化合物および組成物は、7 NNR、4 2 NNR または 7 と 4 2 の両方の NNR によって調節される障害を治療するまたは予防するために使用できる。典型的には、かかる障害は、哺乳動物において 7 NNR、4 2 NNR または 7 と 4 2 の両方の NNR を選択的に調節することによって、好ましくは本発明の化合物または組成物を単独でまたは 1 以上の付加的な薬剤と組み合わせて、例えば治療レジメンの一部として投与することによって改善できる。

【0121】

実施例で特定されるまたは具体的に挙げられるものを含むがこれらに限定されない、本発明の方法のための化合物は、NNR、特に 7 NNR、4 2 NNR または 7 および 4 2 の両方の NNR を調節することができ、しばしばこれらに対して親和性を有する。7 NNR、4 2 NNR または 7 および 4 2 の両方の NNR リガンドとして、本発明の化合物は、数多くの 7 NNR、4 2 NNR または 7 および 4 2 の両方の NNR 媒介性疾患または状態の治療または予防のために有用であり得る。

10

【0122】

7、4 2 または 7 および 4 2 の両方の NNR 媒介性疾患または状態の治療または予防のために有用であり得る化合物の具体的な例は、「本発明の化合物」および「実施例」で述べる化合物を含むが、これらに限定されない。

20

【0123】

例えば、7 NNR は、学習、記憶および注意の側面を含む、認知機能を高める上で重要な役割を果たすことが示されている (Levin, E. D., J. Neurobiol. 2002, 53: 633 - 640)。これ自体で、7 リガンドは、例えば注意欠陥障害、ADHD、AD、軽度認知障害、老年性認知症、AIDS 認知症、ピック病、レビ小体関連の認知症、ダウン症候群関連の認知症ならびに CDS を含む、記憶および/または認知に関係する疾患および障害の治療に適する。

【0124】

加えて、7 含有 NNR は、インビトロ (Jonhalla, R. B., et al., J. Neurosci. Res. 2001, 66: 565 - 572) およびインビボ (Shimohama, S. et al., Brain Res. 1998, 779: 359 - 363) の両方で、ニコチンの細胞保護作用に関与することが示されている。より詳細には、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、レビ小体関連の認知症を含むがこれらに限定されない、幾つかの進行性 CNS 障害、ならびに外傷性脳損傷から生じる CNS 機能低下の根底には、神経変性がある。例えば、アルツハイマー病に結びつく - アミロイドペプチドによる 7 NNR の機能低下は、この疾患に関連する認知障害の進行における重要な因子として関係づけられてきた (Liu, Q. - S., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98: 4734 - 4739)。7 選択的リガンドは、神経保護経路に影響を及ぼし、アルツハイマー病および様々な他の認知症などの種々の関連病変において神経原線維変化形成のために過剰リン酸化が必要とされる、タンパク質のリン酸化の低下を導くことができる (Bitner et al., Soc. Neuroscience, 2006 abstr 325.6)。7 NNR の活性化はこの神経毒性をブロックすることが示されている (Kihara, T. et al., J. Biol. Chem. 2001, 276: 13541 - 13546)。7 活性を高める選択的リガンドは、これ自体、アルツハイマー病および他の神経変性疾患の障害に対抗することができる。

30

40

【0125】

7 NNR はまた、神経発達、例えば脳の神経発生の面にも関係づけられてきた (Falk, L. et al., Developmental Brain Research 2003, 142: 151 - 160; Tsuneki, H., et al., J. Physiol. (London) 2003, 547: 169 - 179; Adams, C.

50

E., et al., Developmental Brain Research 2002, 139: 175 - 187)。7 NNRは、これ自体、神経発達障害に関連する疾患または障害、例えば統合失調症を予防するまたは治療する上で有用であり得る。(Sawa A., Mol. Med. 2003, 9: 3 - 9)

【0126】

4 2 NNRに対して高い親和性を有する幾つかの化合物は、活動過剰、不注意および衝動性の主要症状を特徴とする疾患である注意欠陥/多動性障害(ADHD)に関連する前臨床モデルにおいて注意および認知成績を改善することが示されている。例えば、4 2 NNRの完全なアゴニストであるABT-418は、様々な前臨床認知モデルにおいて有効である。経皮投与されたABT-418は、成人32名での比較臨床試験においてADHD全般、特に注意/認知障害を治療する上で有効であることが示されている(Wilens, T.E.; et al., The American Journal of Psychiatry 1999, 156, 1931 - 1937)。同様に、ABT-418はアルツハイマー病のパイロット試験において効果の徴候を示した。4

2選択的部分アゴニストであるABT-089は、げっ歯動物および霊長動物モデルにおいて注意、学習および記憶障害を改善することが示されている。ABT-089およびもう1つの4 2アゴニスト、イスプロニクリンは、パイロット試験で効果を示した(Wilens, T.E., et al., Biological Psychiatry 2006, 59, 1065 - 1070; Geerts, H., Curr. Opin. Invest. Drugs 2006, 7, 60 - 69)。認知に加えて、ABT-594その他のような4 2 NNRと相互作用する化合物はまた、疼痛の前臨床および臨床モデルでも有効である。7および4 2の両方の活性を調節するリガンドは、これら自体、認知および注意障害、疼痛、神経変性疾患その他を含むもののような疾患状態においてより広い範囲の治療効果を有し得る。

【0127】

統合失調症は、知覚、認知および情動における異常を特徴とする複雑な疾患である。死後患者においてこれらの受容体の欠損が測定されたことを含めて、かなりの証拠がこの疾患への7 NNRの関与を示唆する(Sawa A., Mol. Med. 2003, 9: 3 - 9; Leonard, S., Eur. J. Pharmacol. 2000, 393: 237 - 242)感覚処理(ゲーティング)の欠損は統合失調症の顕著な特徴の1つである。これらの欠損は、7 NNRで機能するニコチンリガンドによって正常化され得る(Adler L.E. et al., Schizophrenia Bull. 1998, 24: 189 - 202; Stevens, K.E. et al., Psychopharmacology 1998, 136: 320 - 327)。ごく最近の試験で、4 2ニコチン受容体刺激も、感覚ゲーティングのDBA/2マウスモデルにおいてニコチンの作用に寄与することが示された(Radek et al., Psychopharmacology (Berl). 2006 187: 47 - 55)。従って、7および7/4 2リガンドは統合失調症の治療における潜在的可能性を示す。

【0128】

脊髄中の7または4 2 NNRの集団は神経伝達を調節し、この伝達はニコチン化合物の疼痛緩和作用に関連していた(Cordero-Erausquin, M., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98: 2803 - 2807)。7 NNRおよび/または7/4 2リガンドは、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、侵害受容性疼痛、異痛、炎症性疼痛、炎症性痛覚過敏、帯状疱疹後神経痛、神経障害、神経痛、糖尿病性神経障害、HIV関連神経障害、神経損傷、関節リウマチ疼痛、変形性関節症疼痛、熱傷、背痛、眼痛、内臓痛、癌性疼痛、歯痛、頭痛、片頭痛、手根管症候群、線維筋痛、神経炎、坐骨神経痛、骨盤過敏症、骨盤痛、術後疼痛、脳卒中後疼痛および月経痛を含む、疼痛状態の治療のための潜在的な治療可能性を示す。

【0129】

本発明の化合物は、記憶、認知、神経変性、神経発達および統合失調症に影響を及ぼす状態または障害を治療するおよび予防するために特に有用である。

【0130】

統合失調症に関連する認知障害(CDS)は、しばしば患者が正常に機能する能力を制限し、一般に利用可能な治療、例えば非定型抗精神病薬による治療では十分に治療されない症状である(Rowley, M. et al., J. Med. Chem. 2001 44: 477-501)。このような認知障害は、特に 7 受容体での活性低下を伴うニコチン性コリン作動系の機能不全に結びついてきた(Friedman, J. I. et al., Biol. Psychiatry, 2002, 51: 349-357)。従って、

7 受容体の活性化剤は、非定型抗精神病薬で治療される統合失調症患者において認知機能を増強するための有用な治療を提供することができる。従って、7 NNRリガンドと1以上の非定型抗精神病薬の組み合わせは治療的有用性の改善を提供する。適切な非定型抗精神病薬の具体的な例は、クロザピン、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ジプラシドン、ゾテピン、イロペリドン等を含むが、これらに限定されない。

【0131】

本発明の化合物は、単独でまたは1以上の付加的な薬剤と組み合わせて投与(即ち同時投与)し得る。併用療法は、1以上の本発明の化合物および1以上の付加的な薬剤を含有する単一の医薬剤の投与、ならびにそれ自体別個の医薬剤としての本発明の化合物および各々の付加的な薬剤の投与を含む。例えば、式(I)の化合物および1以上の付加的な薬剤を、錠剤またはカプセルなどの各有効成分の比率が固定されている単一経口投与組成物として患者と一緒に投与し得るか、または各々の薬剤を別個の経口投与剤として投与し得る。

【0132】

別個の投与剤を使用する場合は、本発明の化合物および1以上の付加的な薬剤を基本的に一緒に(例えば同時に)投与し得るかまたは別個に時間をずらして(例えば連続的に)投与し得る。

【0133】

特定の患者、組成物および投与方法に関して所望の治療応答を達成するために有効な活性化合物の量が得られるように、本発明の医薬組成物中の有効成分の実際の用量レベルを変化させることができる。選択される用量レベルは、特定の化合物の活性、投与経路、治療される疾患の重症度ならびに治療される患者の状態および既往歴に依存する。しかし、所望の治療効果を達成するために必要なレベルよりも低いレベルで化合物の用量を開始し、所望効果が得られるまで用量を徐々に増加させることは当技術分野の技術範囲内である。

【0134】

上記または他の治療において使用する場合、治療有効量の本発明の化合物の1つを、純粋な形態でまたは、かかる形態が存在する場合は、この医薬的に許容される塩、エステル、アミド、プロドラッグもしくはプロドラッグの塩として使用することができる。本発明の化合物はまた、対象とする化合物を1以上の医薬的に許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物として投与することもできる。本発明の化合物の「治療有効量」という語句は、あらゆる医学的処置に適用できる妥当な利益/危険度比で、障害を治療するのに十分な化合物の量を意味する。しかし、本発明の化合物および組成物の総1日使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが了解される。特定の患者についての具体的な治療有効用量レベルは、治療される障害および障害の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事；使用される特定の化合物の投与時間、投与経路および排泄速度；治療の期間；使用される特定の化合物と組み合わせてもしくは同時に使用される薬剤；ならびに医学分野において周知の同様の因子を含む、様々な因子に依存する。例えば、所望の治療効果を達成するために必要なレベルよりも低いレベルで化合物の用量を開始し、所望効果が得られるまで用量を徐々に増加させることは、十分に当技術分野の技術範囲内である。

【0135】

ヒトまたは下等動物に投与される本発明の化合物の総1日用量は、約0.10 μg/kg体重から約100 mg/kg体重の範囲である。より好ましい用量は、約0.10 μg/kg体重から約10 mg/kg体重の範囲であり得る。所望する場合は、有効1日用量を投与のために複数の用量に分けることができる。結果として、単一用量組成物は、1日用量を構成する量またはこの分割量を含むし得る。

【0136】

e. 医薬組成物

本発明はまた、1以上の医薬的に許容される担体と共に製剤された、本発明の化合物またはこの医薬的に許容される塩、アミド、エステル、プロドラッグもしくはプロドラッグの塩から成る医薬組成物を提供する。

10

【0137】

上記で述べた方法によって同定される化合物は、単独薬剤としてまたは、組合せによって許容されない有害作用が生じない場合は、1以上の他の薬剤と組み合わせて投与され得る。例えば、本発明の化合物は非定型抗精神病薬と組み合わせることができる。適切な非定型抗精神病薬の具体的な例は、クロザピン、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ジブラシドン、ゾテピン、イロペリドン等を含むが、これらに限定されない。従って、本発明はまた、本明細書で述べる方法によって同定される化合物、またはこの医薬的に許容される塩、プロドラッグもしくはプロドラッグの塩の治療有効量、上記で開示した1

20

【0138】

本発明の医薬組成物は、経口的、経直腸的、非経口的、大槽内、経膈的、腹腔内、局所的（散剤、軟膏もしくは点滴剤として）、口腔投与または経口もしくは経鼻スプレーとして、ヒトおよび他の哺乳動物に投与することができる。医薬組成物は、固体、半固体または液体形態で経口投与用に製剤することができる。

【0139】

非経口注射用の医薬組成物は、医薬的に許容される滅菌水性または非水性溶液、分散液、懸濁液またはエマルションおよび滅菌注射用溶液または分散液に再溶解するための滅菌粉末を含む。適切な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例は、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール等およびこれらの適切な混合物）、植物油（オリーブ油など）ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステル、またはこれらの適切な混合物を含む。組成物の適切な流動性は、例えば、レシチンなどの剤皮の使用によって、分散液の場合は必要な粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって維持し得る。

30

【0140】

これらの組成物はまた、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などの佐剤を含むし得る。様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等によって微生物の作用の防止を確実にすることができる。等張剤、例えば糖類、塩化ナトリウム等を含むことが望ましい場合もある。吸収を遅延させる物質、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によって注射用剤形の持続的な吸収をもたらすことができる。

40

【0141】

一部の場合は、薬剤の作用を延長させるため、しばしば皮下または筋肉内注射からの薬剤の吸収を遅延させることが望ましい。これは、水溶解度の低い結晶性または非晶質材料の懸濁液を使用することによって実施できる。薬剤の吸収速度は溶解速度に依存し、溶解速度は、次に、結晶径および結晶形に依存し得る。または、非経口投与剤形は、薬剤を油性ビヒクルに溶解するまたは懸濁することによって投与できる。

【0142】

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁化剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、ア

50

ルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、トラガカントゴムおよびこれらの混合物を含有し得る。

【0143】

所望する場合およびより有効な分布のために、本発明の化合物を、ポリママトリックス、リボソームおよびマイクロスフェアなどの徐放システムまたは標的化送達システムに組み込むことができる。これらは、例えば細菌保持フィルターでのろ過によってまたは使用の直前に滅菌水または何らかの他の滅菌注射用媒質に溶解され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌し得る。

【0144】

注射用デボ剤は、ポリラクチド - ポリグリコリドなどの生分解性ポリマ中に薬剤のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。薬剤とポリマの比率および使用される特定のポリマの性質に依存して、薬剤放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマの例は、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)を含む。デボ注射剤はまた、体組織と適合性であるリボソームまたはマイクロエマルジョン中に薬剤を捕捉することによっても製造される。

【0145】

注射用製剤は、例えば細菌保持フィルターでのろ過によってまたは使用の直前に滅菌水または他の滅菌注射用媒質に溶解または分散され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌できる。

【0146】

注射用製剤、例えば滅菌注射用水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術に従って製剤することができる。滅菌注射用製剤はまた、1, 3 - ブタンジオール中の溶液などの非毒性で非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液またはエマルジョンであり得る。使用できる許容されるビヒクルおよび溶媒には、リンゲル液 U.S.P. および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌固定油が溶媒または懸濁媒質として慣例的に使用される。このために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油が使用できる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の製造に使用される。

【0147】

経口投与用の固体投与形態は、カプセル、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤を含む。このような固体剤形においては、1 以上の本発明の化合物を、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも 1 つの不活性で医薬的に許容される担体ならびに / または、a) 充填剤もしくは増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびサリチル酸; b) 結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアラビアゴム; c) 湿潤剤、例えばグリセロール; d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウム; e) 溶解遅延剤、例えばパラフィン; f) 吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物; g) 湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール; h) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土; ならびに i) 潤滑剤、例えば滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物と混合する。カプセル、錠剤および丸剤の場合は、投与形態は緩衝剤も含有し得る。

【0148】

同様の種類の固体組成物は、ラクトース即ち乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールを用いる軟および硬充填ゼラチンカプセル中の充填剤としても使用し得る。

【0149】

錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒剤の固体投与形態は、腸溶剤皮および医薬製剤分野で周知の他の剤皮などの剤皮および外皮を用いて製造することができる。これらは、場合により乳白剤を含有することができ、また遅延的に腸管の特定の部分でのみまたは

10

20

30

40

50

特定の部分で選択的に有効成分を放出する組成物であり得る。活性物質の遅延放出のために有用な材料の例は、高分子物質およびワックスを含み得る。

【0150】

経直腸または経膈投与用の組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、外界温度では固体であるが体温では液体であり、そのため直腸または膈腔内で溶解して活性化合物を放出するココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスなどの適切な非刺激性担体と混合することによって製造できる坐剤である。

【0151】

経口投与用の液体投与形態は、医薬的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルを含む。活性化合物に加えて、液体投与形態は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、オイル類（特に綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルならびにこれらの混合物を含有し得る。

10

【0152】

不活性希釈剤以外に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味料、香味料および芳香剤などの佐剤も含有し得る。

20

【0153】

本発明の化合物の局所または経皮投与用の剤形は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、散剤、溶液、スプレー、吸入剤またはパッチを含む。本発明の所望化合物を、無菌条件下で、必要に応じて医薬的に許容される担体および必要とされる防腐剤または緩衝剤と混合する。眼科製剤、点耳剤、眼軟膏、散剤および溶液も本発明の範囲内であることが企図される。

【0154】

軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、本発明の活性化合物に加えて、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカントゴム、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、滑石および酸化亜鉛またはこれらの混合物を含有し得る。

30

【0155】

散剤およびスプレーは、本発明の化合物に加えて、ラクトース、滑石、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末またはこれらの物質の混合物を含有し得る。スプレーは、クロロフルオロハイドロカーボンなどの従来の推進剤をさらに含有し得る。

【0156】

本発明の化合物はまた、リポソームの形態でも投与することができる。当技術分野で公知のように、リポソームは一般にリン脂質または他の脂質性物質から誘導される。リポソームは、水性媒質中に分散した単層または多重層水和液晶によって形成される。リポソームを形成することができる、任意の非毒性で生理的に許容されまた代謝可能な液体を使用し得る。リポソームの形態の本発明の組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、防腐剤等を含有し得る。好ましい脂質は、別個にまたは一緒に使用される天然および合成のリン脂質およびホスファチジルコリン（レシチン）である。

40

【0157】

リポソームを形成する方法は当技術分野において公知である。例えば、Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y., (1976), p33 et seq. 参照。

【0158】

50

本発明の化合物の局所投与用の剤形は、散剤、スプレー、軟膏および吸入剤を含む。活性化合物を無菌条件下で医薬的に許容される担体および必要とされる防腐剤、緩衝剤または推進剤と混合する。眼科製剤、点耳剤、眼軟膏、散剤および溶液も本発明の範囲内であることが企図される。本発明の水性液体組成物も特に有用である。

【0159】

本発明の化合物は、無機または有機酸から誘導される医薬的に許容される塩の形態で使用できる。

【0160】

また、塩基性窒素含有基を、ハロゲン化低級アルキル、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチル；硫酸ジアルキル、例えば硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル；長鎖ハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；ハロゲン化アリアルアルキル、例えば臭化ベンジルおよび臭化フェネチル等のような物質を用いて第四級化することができる。これにより、水溶性もしくは油溶性または水分散性もしくは油分散性の生成物が得られる。

10

【0161】

医薬的に許容される酸付加塩を形成するために使用できる酸の例は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸ならびに有機酸、例えばベンゼンスルホン酸、クエン酸、グルコン酸、マレイン酸、シュウ酸およびコハク酸を含む。

【0162】

塩基付加塩は、カルボン酸含有部分を適切な塩基、例えば医薬的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩と、またはアンモニアもしくは有機第一級、第二級もしくは第三級アミンと反応させることによって本発明の化合物の最終的な単離および精製の間インサイチュで製造することができる。医薬的に許容される塩は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属に基づく陽イオン、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム塩等、ならびに非毒性の第四級アンモニアおよびアミン陽イオン、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、エチルアンモニウム等を含むが、これらに限定されない。塩基付加塩の形成のために有用な他の代表的な有機アミンは、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジンおよびピペラジンを

20

30

【0163】

本発明の化合物はプロドラッグとして存在し得る。本発明のプロドラッグは、インビボで、例えば血液中での加水分解によって本発明の親化合物に速やかに変換され得る。詳細な考察が、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 of the A.C.S. Symposium SeriesおよびEdward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)に示されている。

40

【0164】

本発明はまた、治療を必要とする患者に対して投与された場合、インビボでの生体内変化を通して式(I)の化合物に変換され得る医薬的に許容される化合物も企図する。

【0165】

f. 一般的合成

本発明は、合成工程または代謝過程によって製造される場合の本発明の化合物を包含することが意図されている。代謝過程による本発明の化合物の製造は、ヒトまたは動物の体内(インビボ)で起こるものまたはインビトロで起こる過程を含む。

【0166】

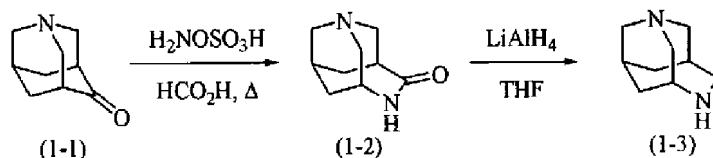
式(I)の化合物の合成をスキーム1から5に例示する。

50

【 0 1 6 7 】

【 化 4 】

スキーム 1



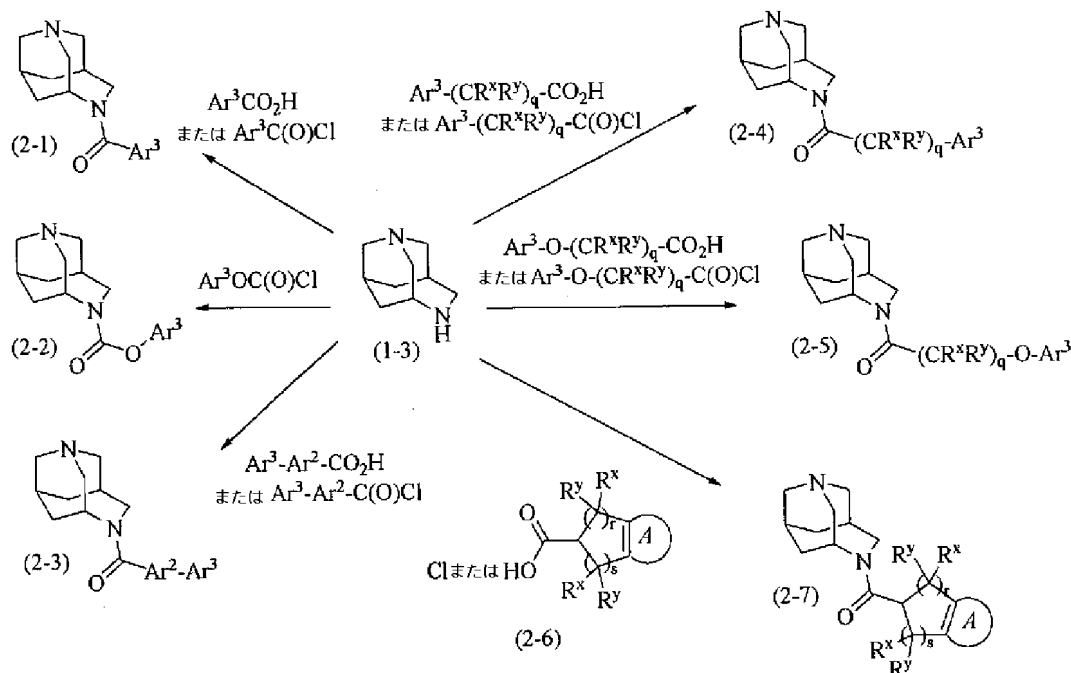
スキーム 1 に概要を示すように、式 (1 - 2) の化合物は、実施例 1 で述べるように還流ギ酸中、ヒドロキシルアミン - O - スルホンで処理することによって式 (1 - 1) の化合物から製造できる (合成の説明は Becker, D. P.; Flynn, D. L. Synthesis, 1992, 1080 - 1082 に見出される。)。化合物 (1 - 2) を、次に、実施例 2 で述べるように最初は 0 で、この後還流に温めながらテトラヒドロフラン中の水素化アルミニウムリチウムで還元して、化合物 (1 - 3) を生成することができる。

10

【 0 1 6 8 】

【 化 5 】

スキーム 2



20

30

スキーム 2 で説明するように、式 (2 - 1)、(2 - 2)、(2 - 3)、(2 - 4)、(2 - 5) および (2 - 7) [式中、A、Ar²、Ar³、R^x、R^y、q、r および s は、(発明の要旨) で述べたとおりである。] の化合物は、式 (1 - 3) の化合物から製造することができる。式 (1 - 3) の化合物を、カルボン酸をアミンに結合してアミドを生成する当業者に公知の条件を用いてカルボン酸 (Ar³CO₂H、Ar³-Ar²-CO₂H、Ar³-(CR^xR^y)_q-CO₂H、Ar³-O-(CR^xR^y)_q-CO₂H または式 (2 - 6) のカルボン酸) で処理し、式 (I) の化合物を代表する式 (2 - 1)、(2 - 3)、(2 - 4)、(2 - 5) または (2 - 7) の化合物を得る。カルボン酸とアミンの混合物からアミドを生成することが公知の条件の例は、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミドヒドロクロリド (EDCI、EDAC)、1, - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィニッククロリド (BOPCl)、O - (7 - アザ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ヘキサフルオロホスフェート

40

50

(HATU)、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(TBTU)などの、しかしこれらに限定されないカップリング試薬を添加することを含むが、これに限定されない。カップリング試薬は、固体として、溶液としてまたは固体支持体樹脂に結合した試薬として添加し得る。カップリング試薬に加えて、補助カップリング試薬はカップリング反応を促進し得る。カップリング反応においてしばしば使用される補助カップリング試薬は、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAT)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)を含むが、これらに限定されない。カップリング反応は、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンおよび酢酸エチルなどの、しかしこれらに限定されない溶媒中で実施し得る。反応は、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で行うことができる。反応は外界温度または高温で実施し得る。

10

【0169】

または、典型的にはカルボン酸をジクロロメタンなどの溶媒に懸濁し、次に塩化オキサリルおよび触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを添加することによって、最初にカルボン酸を酸塩化物($Ar^3C(O)Cl$ 、 $Ar^3-Ar^2-C(O)Cl$ 、 $Ar^3-(CR^xR^y)_q-C(O)Cl$ 、 $Ar^3-O-(CR^xR^y)_q-C(O)Cl$ または式(2-6)のカルボン酸塩化物)に変換してもよい。溶媒を蒸発によって除去し、酸塩化物をピリジンに再溶解してよい。ヒューニツヒ塩基の存在下に式(1-3)の化合物を添加して、式(I)の化合物を代表する式(2-1)、(2-3)、(2-4)、(2-5)または(2-7)の化合物を得る。この反応は、外界温度または高温で数時間から数日間

20

【0170】

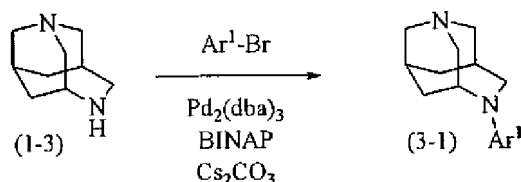
式(1-3)の化合物はまた、式(2-2)の化合物に変換することもできる。従って、式(1-3)の化合物を、N,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中、水-ジオキサン中のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくはピリジンなどのアミン塩基または重炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下にカルボノクロリダート($Ar^3OC(O)Cl$)で処理することができる。式(2-2)の化合物は式(I)の化合物を代表する。

30

【0171】

【化6】

スキーム 3



スキーム3で説明するように、式(3-1)〔式中、 Ar^1 は(発明の要旨)で述べたとおりである。〕の化合物は、式(1-3)の化合物から製造することができる。トルエン(4 mL)中でトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)($Pd_2(dba)_3$)およびラセミ体2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)を混合し、この混合物を15分から1時間、80℃に加熱することによって触媒溶液を調製することができる。溶液を冷却し、次にトルエン中の化合物(1-3)および臭化アリールまたは臭化ヘテロアリール(Ar^1-Br)を添加することができる。次に炭酸セシウムなどの塩基を添加し、反応混合物を窒素でパージして、16から48時間80から85℃に加熱し、式(I)の化合物を代表する式(3-1)の化合物を得る。

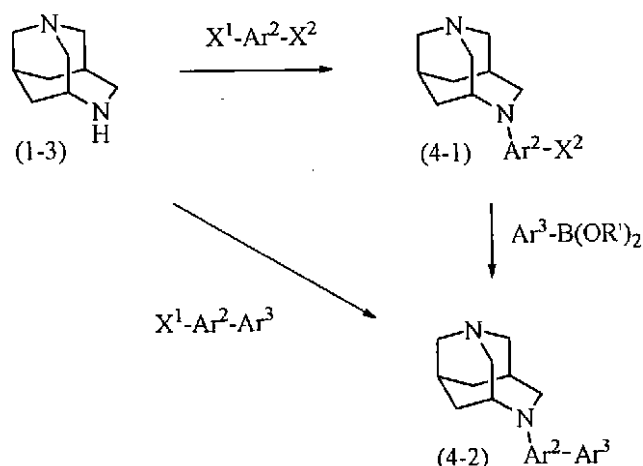
40

【0172】

50

【化 7】

スキーム 4



10

20

30

40

50

スキーム 4 で説明するように、化合物 (1-3) を 1 段階または 2 段階工程で式 (4-2) の化合物に変換することができる。無水トルエン中の化合物 (1-3) の溶液を、 $\text{X}^1\text{-Ar}^2\text{-X}^2$ [式中、 Ar^2X^1 は (発明の要旨) で述べたとおりであり、 X^1 および X^2 は、独立して塩素、臭素、ヨウ素またはトリフラートである。] ; トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) - ジクロロメタン錯体または酢酸パラジウム (II) などの触媒; 1, 3-ビス (2, 6-ジ-*i*-プロピルフェニル) イミダゾリウムクロリドまたは 2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1'-ビナフチルなどの配位子; ならびにナトリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基で処理することができる。混合物を窒素でパージし、次に 8 時間から 24 時間 80 から 110 に加熱して、式 (4-1) の化合物を得る。 $\text{X}^1\text{-Ar}^2\text{-X}^2$ の例は、3, 6-ジクロロピリダジン、3, 5-ジプロモピリジンまたは 2, 5-ジプロモチアゾールであるが、これらに限定されない。

【0173】

次に、式 (4-1) の化合物を鈴木反応条件下で式 (4-2) の化合物に変換することができる。従って、式 (4-1) の化合物を、エタノール、ジオキサンおよび水の混合物中、ボロン酸またはボロラン [式中、各々の R' は、水素もしくはアルキルであるかまたはホウ素および酸素原子と共に 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを形成する。] ; ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムまたは [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) - ジクロロメタン錯体などの触媒; (2-ピフェニル) ジシクロヘキシルホスフィンまたは 2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1'-ビナフチルなどの配位子; ならびに炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの塩基で処理し、この後マイクロ波反応器において 5 から 30 分間 100 から 175 に加熱して、式 (I) の化合物を代表する式 (4-2) の化合物を得る。

【0174】

他の試薬は鈴木反応に適するものである。反応は、典型的には塩基と触媒の使用を必要とする。他の塩基の例は、炭酸カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸セシウムおよびフッ化セシウムを含むが、これらに限定されない。触媒の例は、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) - ジクロロメタン錯体、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) および酢酸パラジウム (II) を含むが、これらに限定されない。反応は、水、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、N, N'-ジメチルホルムアミド、トルエン、エタノール、テトラヒドロフラン等またはこれらの混合物などの、

しかしこれらに限定されない溶媒中で実施し得る。反応は、従来の方法またはマイクロ波で加熱しながら外界温度または高温で実施し得る。

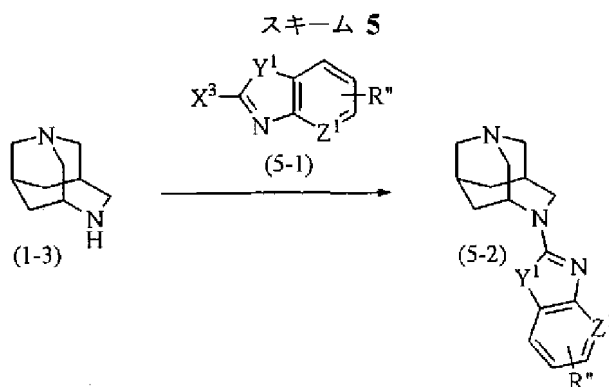
【0175】

化合物(1-3)を $X^1 - Ar^2 - Ar^3$ と反応させて、1段階で式(4-2)の化合物を得ることができる。 Ar^2 および Ar^3 は(発明の要旨)で定義したとおりであり、 X^1 は塩素、臭素、ヨウ素またはトリフラートである。式 $X^1 - Ar^2 - Ar^3$ の化合物は、市販されているかまたは当業者に公知の方法によって製造できる。化合物(1-3)および式 $X^1 - Ar^2 - Ar^3$ 化合物を、6から48時間80から100に加熱したトルエンまたはジオキサンなどの溶媒中、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などの触媒、1,3-ビス(2,6-ジ-イソ-プロピルフェニル)イミダゾリウムクロリドなどの配位子およびナトリウムtert-ブトキシドなどの塩基と組み合わせて、式(I)の化合物を代表する式(4-2)の化合物を得る。

10

【0176】

【化8】



20

スキーム4で説明するように、式(5-2)の化合物は、式(1-3)の化合物から製造することができる。式(5-1)の化合物は上記に示した構造を有し、式中、 X^3 はクロロまたは $-SCH_3$ であり、 Y^1 はOまたはSであり、 Z^1 はCHまたはNであり、および R'' は水素、アルキル、ハロ、シアノ、アルコキシ、ハロアルキルまたはニトロである。従って、式(1-3)の化合物を、溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド中、塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシドまたは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの存在下に、50から150の温度で式(5-1)の化合物と反応させて、式(5-2)の化合物を得ることができる。または、 X^3 がクロロである式(5-1)の化合物を、トルエンなどの加熱した溶媒中、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などの触媒、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルなどの配位子およびナトリウムtert-ブトキシドなどの塩基の存在下で式(1-3)の化合物と結合して、式(5-2)の化合物を得ることができる。加熱は、従来の方法によってまたはマイクロ波照射で実施することができる。式(5-2)の化合物は式(I)の化合物を代表する。

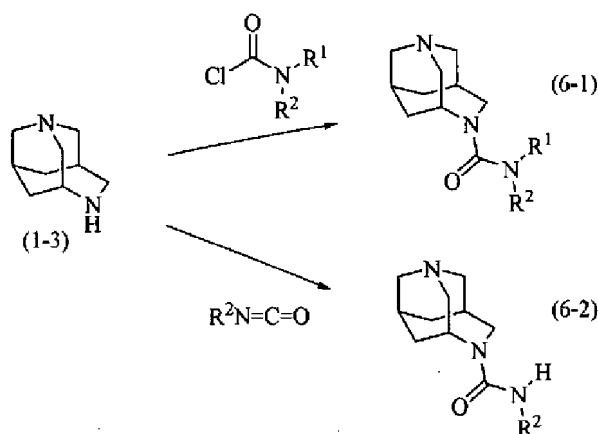
30

40

【0177】

【化 9】

スキーム 6



10

20

スキーム 6 で説明するように、式 (6 - 1) および (6 - 2) [式中、 R^1 および R^2 は (発明の要旨) で述べたとおりである。] の化合物は、式 (1 - 3) の化合物から製造することができる。従って、式 (1 - 3) の化合物を、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、テトラヒドロフランまたは N, N - ジメチルホルムアミドなどの、場合により加熱した溶媒中、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に式 $\text{Cl-C(=O)-N(R}^1\text{)-N(R}^2\text{)}$ の化合物と反応させて、式 (I) の化合物を代表する式 (6 - 1) の化合物を得ることができる。

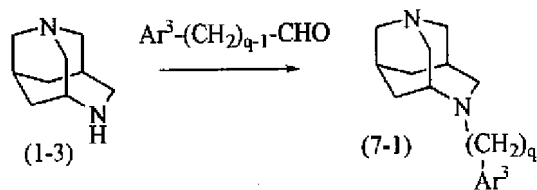
【 0 1 7 8 】

または、式 (1 - 3) の化合物を、例えばクロロホルムまたはトルエンなどの、場合により加熱した溶媒中、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に式 $\text{R}^2\text{N-C=O}$ の化合物と反応させて、式 (I) の化合物を代表する式 (6 - 2) の化合物を得ることができる。

【 0 1 7 9 】

【 化 1 0 】

スキーム 7



30

40

スキーム 7 で説明するように、式 (7 - 1) [式中、 q および Ar^3 は (発明の要旨) で述べたとおりである。] の化合物は、式 (1 - 3) の化合物から製造することができる。式 $\text{Ar}^3\text{-(CH}_2\text{)}_{q-1}\text{-CHO}$ のアルデヒドでの式 (1 - 3) の化合物の還元的アミノ化により、式 (I) の化合物を代表する式 (7 - 1) の化合物を得る。還元的アミノ化は、酢酸、メタノール、ジクロロメタンもしくは 1, 2 - ジクロロエタンまたはこれらの組合せ中、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下でアミンとアルデヒドを組み合わせることによって実施できる。反応混合物は場合により加熱することができ、還元剤は場合により固体支持体に結合することができる。

【 0 1 8 0 】

合成スキームおよび「実施例」の章で説明する特定の実施例は例示であり、付属の特許請求の範囲で定義される本発明の範囲を限定するものと解釈すべきでないことは認識される。合成方法および特定実施例のすべての代替物、修正および等価物は特許請求の範囲に包含される。

【 0 1 8 1 】

50

各々個々の段階についての最適の反応条件および反応時間は、用いられる特定の反応物および使用される反応物中に存在する置換基に依存して異なり得る。特に指定されない限り、溶媒、温度および他の反応条件は当業者によって容易に選択され得る。具体的な手順は「実施例」の章で述べる。反応は、従来の方法で、例えば残留物から溶媒を除去することによって後処理され得、結晶化、蒸留、抽出、粉碎およびクロマトグラフィなどの、しかしこれらに限定されない当技術分野で一般的に公知の方法に従ってさらに精製され得る。特に記載されない限り、出発物質および試薬は、市販されているかまたは化学文献に記載されている方法を用いて市販の物質から当業者によって製造され得る。

【0182】

反応条件の適切な操作、試薬および合成経路の順序、反応条件と適合性でないことがある化学的官能基の保護、ならびに方法の反応順序における適切な時点での脱保護を含む、常套的な実験は本発明の範囲に包含される。適切な保護基およびかかる適切な保護基を用いて種々の置換基を保護および脱保護するための方法は当業者に周知である；これらの例は、全体が参照により本明細書に組み込まれる、T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999) に認められる。本発明の化合物の合成は、上記の合成スキームおよび特定の実施例で述べるものと類似の方法によって実施され得る。

10

【0183】

出発物質は、市販されていない場合、標準的な有機化学技術、公知の構造的に類似の化合物の合成に類似する技術、または上記スキームもしくは合成実施例の章で述べる手順に類似する技術から選択される手順によって製造され得る。

20

【0184】

本発明の化合物の光学活性体を必要とする場合は、光学活性出発物質（例えば適切な反応段階の不斉誘導によって製造される。）を使用して本明細書で述べる手順の1つを実施することによって、または標準的な手順（クロマトグラフィ分離、再結晶化または酵素分割など）を用いて化合物または中間体の立体異性体の混合物を分割することによって入手し得る。

【0185】

同様に、本発明の化合物の純粋な幾何異性体を必要とする場合は、出発物質として純粋な幾何異性体を使用して上記手順の1つを実施することによって、またはクロマトグラフィ分離などの標準的な手順を用いて化合物または中間体の幾何異性体の混合物を分割することによって入手し得る。

30

【実施例】

【0186】

g. 実施例

本発明の化合物および工程は、以下の「実施例」を参照することによってよりよく理解されるが、これらは例示であり、本出願の範囲の限定を意図するものではない。

【0187】

略語：DCIは脱離化学イオン化；HPLCは高速液体クロマトグラフィ；TLCは薄層クロマトグラフィ；およびLC-MSは液体クロマトグラフィ/質量分析である。

40

【0188】

LC-MS：特に明記されない限り、LC-MS測定は以下の方法の1つを用いて得た。

【0189】

LC-MS方法A：以下の条件によるAgilent 1200HPLC/6100SQ System：移動相A = 水（0.05%トリフルオロ酢酸）、B = アセトニトリル（0.05%トリフルオロ酢酸）；勾配 = 1.2分で5%から95%B；流速 = 1.8 mL/分；カラム：XBridge、C18、3.5 μm、50 × 4.6 mm；オープン温度：50。

50

【0190】

LC - MS方法B：以下の条件によるAgilent 1200 HPLC / 6100 SQ System：移動相A = 水（0.1%アンモニア）、B = アセトニトリル；勾配 = 1.2分で5%から95%B；流速 = 1.8 mL / 分；カラム：XBridge、C18、3.5 μm、50 × 4.6 mm；オープン温度：50。

【0191】

LC - MS方法C：以下の条件によるAgilent 1200 HPLC / 1956 SQ System：移動相A = 水（0.1%ギ酸）、B = アセトニトリル（0.1%ギ酸）；勾配 = 1.2分で5%から95%B；流速 = 1.8 mL / 分；カラム：XBridge、C18、3.5 μm、50 × 4.6 mm；オープン温度：50。

10

【0192】

LC - MS方法D：以下の条件によるAgilent 1200 HPLC / 1956 SQ System：移動相A = 水（0.1%ギ酸）、B = アセトニトリル（0.1%ギ酸）；勾配 = 1.7分で5%から95%B；流速 = 2.3 mL / 分；カラム：XBridge、C18、3.5 μm、50 × 4.6 mm；オープン温度：50。

【0193】

分取HPLC：特に明記されない限り、分取HPLC精製を以下のように実施して標的化合物を得た[Gilison - GX281 HPLCシステム；カラム：Shimadzu Shim - Pack PRC - ODS、20 × 250 mm、15 μm；移動相A = 水（0.05%トリフルオロ酢酸）、B = アセトニトリル；勾配 = 9分で30から60%B；流速 = 30 mL / 分；検出波長214 nmおよび254 nm]。

20

【0194】

一般的方法A（アミド形成）

N, N - ジメチルホルムアミド（4 mL）中のカルボン酸（1.2当量）の溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt；1.0当量）、N - （3 - ジメチルアミノプロピル） - N' - エチルカルボジイミドヒドロクロリド（EDCI；1.2当量）およびN, N - ジイソプロピル - N - エチルアミン（3.0当量）を添加した。30分後、実施例2の生成物（80 mg、1.0当量）を添加し、反応混合物を20から25で2日間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取TLCまたは分取HPLCによって精製して、標的化合物を得た。

30

【0195】

一般的方法B（プロモピリジンの鈴木カップリング）

ジオキサン - 水（6：1、4 mL）中の実施例65Aの生成物（80 mg、1.0当量）の溶液に、アリールまたはヘテロアリールボロン酸、炭酸カリウム（2当量）および[1, 1' - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II） - ジクロロメタン錯体（0.1当量）を添加した。反応混合物を80で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取TLCまたは分取HPLCによって精製して、標的化合物を得た。

【0196】

一般的方法C（プロモチアゾールの鈴木カップリング）

ジオキサン - 水（6：1、4 mL）中の実施例105Aの生成物（100 mg、0.318 mmol、1.0当量）の溶液に、アリールまたはヘテロアリールボロン酸（1.2当量）、炭酸カリウム（88 mg、0.636 mmol）および[1, 1' - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II） - ジクロロメタン錯体（26 mg、0.0318 mmol）を添加した。反応混合物を80で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取TLCまたは分取HPLCによって精製した。

40

【0197】

（実施例1）

1, 4 - ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン - 5 - オン

（実施例1A）

50

1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン - 5 - オン

室温のギ酸 (10 mL) 中のアザアダマンタン - 4 - オン (2 . 0 g、13 . 2 mmol ; Synthesis 1992 , 1080) の溶液を、ギ酸 (7 mL) 中のヒドロキシルアミン - O - スルホン酸 (2 . 24 g、19 . 8 mmol ; Aldrich) の溶液を滴下して処理した。次に、生じた混合物を還流で3時間半加熱した。反応混合物を室温に冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、生じた油を1 N NaOHで希釈して、クロロホルムで抽出した (3 ×)。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、脱水して (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。粗物質を、5 から 10 % メタノール (1 % 水酸化アンモニウムを含有する。) - クロロホルムで溶出するシリカゲル (115 g) でのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を得た : MS (DCI / NH₃) m / z 167 (M + H)⁺、184 (M + NH₄)⁺。

10

【 0198 】

(実施例 1 B)

1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン - 5 - オン 4 - メチルベンゼンスルホナート

実施例 1 A の生成物 (0 . 25 g、15 mmol) を室温で酢酸エチル (12 mL) およびエタノール (1 mL) に溶解した。酢酸エチル (2 mL) 中の p - トルエンスルホン酸一水和物 (0 . 29 g、1 . 5 mmol ; Aldrich) の溶液を添加し、混合物を2時間撹拌した。生じた固体をろ過によって収集し、酢酸エチルとエーテルで連続的に洗浄して、高真空下に110 で一晩乾燥して、表題化合物を得た : ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 1 . 93 - 2 . 08 (m, 2 H) 2 . 18 - 2 . 34 (m, 3 H) 2 . 37 (s, 3 H) 2 . 83 (s, 1 H) 3 . 52 (t, J = 13 . 1 Hz, 2 H) 3 . 66 (s, 3 H) 3 . 68 - 3 . 80 (m, 2 H) 3 . 85 (s, 1 H) 7 . 23 (d, J = 8 . 1 Hz, 2 H) 7 . 70 (d, J = 8 . 1 Hz, 2 H) ; MS (DCI / NH₃) m / z 167 (M + H)⁺、184 (M + NH₄)⁺。

20

【 0199 】

(実施例 2)

1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

テトラヒドロフラン (100 mL) 中の実施例 1 A の生成物 (5 . 56 g、35 mmol) の溶液を0 に冷却し、水素化アルミニウムリチウム (1 . 67 g、44 mmol ; Aldrich) を45分間かけて少しずつ添加して処理した。生じた混合物を放置して徐々に室温に温め、この後還流で1時間加熱した。反応物を再び0 に冷却し、硫酸ナトリウム十水和物 (3 . 34 g、10 mmol ; Aldrich) を慎重に添加してクエンチングした。混合物を一晩撹拌した後、過剰の酢酸エチル、次いでクロロホルムで洗浄しながら珪藻土床を通してろ過した。ろ液および合わせた有機洗浄液を濃縮し、生じた粗物質をシリカゲル (100 mL) の短いプラグを通してろ過して、4 から 12 % メタノール (1 % 水酸化アンモニウムを含有する。) - クロロホルムで溶出し、すべての画分を収集して表題化合物を得た : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 1 . 64 (d, J = 11 . 9 Hz, 3 H) 1 . 91 - 2 . 20 (m, 4 H) 2 . 56 - 2 . 96 (m, 4 H) 3 . 01 - 3 . 38 (m, 5 H) ; MS (DCI / NH₃) m / z 153 (M + H)⁺。

30

40

【 0200 】

(実施例 3)

4 - (チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 5 - イルカルボニル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

(実施例 3 A)

4 - (チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 5 - イルカルボニル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカントリフルオロアセテート

チエノ [2 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸 (0 . 26 g、1 . 4 mmol ; Tetrahedron Lett . 1999 , 40 , 7935) および 1 - ヒドロキシベン

50

ゾトリアゾール (0.36 g、2.6 mmol; Aldrich) を添加しながら、実施例 2 の生成物 (0.20 g、1.3 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) 中で撹拌した。5 分間撹拌した後、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC; 0.30 g、1.4 mmol; Aldrich) を添加し、反応物を 24 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、生成物を分取 HPLC [Waters XTerra RP18 300 × 100 mm カラム、5 μm、流速 40 mL / 分、0.1 % トリフルオロ酢酸水溶液中のアセトニトリルの 5 から 50 % 勾配] によって精製して、表題化合物を対応するトリフルオロ酢酸塩として得た: MS (DCI / NH₃) m / z 314 (M + H)⁺。

【0201】

(実施例 3 B)

4 - (チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 5 - イルカルボニル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカンフマラート

10 % メタノール - エーテル (20 mL) 中の実施例 3 A の生成物 (0.11 g、0.35 mmol) の溶液を、沈殿物が形成し始めるまで 10 % メタノール - エーテル中のフマル酸の飽和溶液で処理した。さらに 20 分間撹拌した後、混合物をろ過し、固体を酢酸エチルで洗って表題化合物を得た: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 2.03 (d, J = 14.9 Hz, 2H)、2.26 (s, 2H)、2.31 (s, 1H)、2.47 (s, 2H)、3.56 - 3.64 (m, 2H)、3.68 - 3.75 (m, 4H)、4.51 (s, 1H)、6.75 (s, 3H)、7.65 (d, J = 4.7 Hz, 1H)、8.10 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、8.58 (s, 1H)、9.24 (s, 1H); MS (DCI / NH₃) m / z 314 (M + H)⁺。

【0202】

(実施例 4)

4 - (チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - イルカルボニル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (0.168 g、0.94 mmol; 米国特許第 5374635 号) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.115 g、0.85 mmol; Aldrich) を添加しながら、実施例 2 の生成物 (0.13 g、0.85 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) 中で撹拌した。5 分間撹拌した後、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC; 0.194 g、0.94 mmol; Aldrich) を添加し、反応物を 24 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、生成物を分取 HPLC [Waters XTerra RP18 300 × 100 mm カラム、5 μm、流速 40 mL / 分、0.1 % トリフルオロ酢酸水溶液中のアセトニトリルの 5 から 50 % 勾配] によって精製して、表題化合物を対応するトリフルオロ酢酸塩として得た: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 1.74 (s, 1H)、1.92 (s, 2H)、2.14 (d, J = 3.1 Hz, 4H)、3.09 (s, 1H)、3.13 (s, 2H)、3.19 (s, 2H)、3.44 (d, J = 13.6 Hz, 2H)、4.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、7.85 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、8.18 - 8.23 (m, J = 8.5 Hz, 1H)、8.30 - 8.36 (m, J = 8.5 Hz, 1H); MS (DCI / NH₃) m / z 314 (M + H)⁺。

【0203】

(実施例 5)

4 - (5, 5 - ジオキシドジベンゾ [b, d] チエン - 3 - イル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

トルエン (4 mL) 中でトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (Pd₂(dba)₃; 12 mg、0.013 mmol; Alfa) およびラセミ体 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (BINAP; 16 mg、0.026 mmol; Strem) を混合し、この混合物を 15 分間 80 ° に加熱することによって触媒溶液を調製した。溶液を冷却し、次にトルエン (5 mL) 中の実施例 2 の生成物

(100 mg、0.66 mmol) および 3 - プロモジベンゾチオフェン - 5, 5 - ジオキシド (640 mg、3.2 mmol; J. Heterocycl. Chem. 1969, 6, 517) を添加した。次に炭酸セシウム (0.32 g、0.98 mmol; Aldrich) を添加し、反応混合物を窒素でパージして、80 から 85 に 16 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を珪藻土でろ過し、生成物を分取 HPLC [Waters (登録商標) XTerra RP18 30 x 100 mm カラム、5 μm、流速 40 mL / 分、0.1 % トリフルオロ酢酸水溶液中のアセトニトリルの 5 から 50 % 勾配] によって精製して、表題化合物を対応するトリフルオロ酢酸塩として得た: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.93 (d, J = 12.2 Hz, 1H)、2.13 - 2.29 (m, 3H)、2.37 (s, 3H)、3.46 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、3.56 (s, 2H)、3.70 (s, 2H)、3.79 (d, J = 12.9 Hz, 2H)、3.97 (m, 1H)、6.95 - 7.17 (m, 2H)、7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.69 - 7.85 (m, 3H); MS (DCI / NH₃) m / z 367 (M + H)⁺。

10

【0204】

(実施例 6)

4 - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

(実施例 6A)

2 - (ベンジルチオ) - 5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール

20

エタノール (30 mL) 中の 5 - フェニル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - チオール (3.1 g、17.4 mmol; Aldrich) の懸濁液を 0 に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン (3.1 mL、17.4 mmol; Aldrich) で処理した。懸濁液は透明化した。次に臭化ベンジル (2.08 mL、17.4 mmol; Aldrich) を添加し、混合物を放置して室温に温めた。45 分後、生じた沈殿物をろ過によって収集し、乾燥して、表題化合物を得た。

【0205】

(実施例 6B)

4 - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

30

ジクロロベンゼン (4 mL) 中の実施例 2 の生成物 (0.25 g、1.60 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.28 mL、1.60 mmol; Aldrich) および実施例 6A の生成物 (0.39 g、1.45 mmol) の溶液を、マイクロ波照射下で 30 分間 220 に加熱した。冷却後、反応混合物をクロロホルム (10 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで連続的に洗浄して、脱水した (NaSO₄)。この物質を、0 から 4 % メタノール (1 % 水酸化アンモニウムを含有する。) - クロロホルムで溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を得た: MS (DCI / NH₃) m / z 297 (M + H)⁺。

【0206】

(実施例 6C)

40

4 - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン 4 - メチルベンゼンスルホナート

酢酸エチル (5 mL) 中の実施例 6B の生成物 (0.28、0.94 mmol) の溶液を、酢酸エチル (3 mL) 中の p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.18 g、0.94 mmol; Aldrich) の溶液で処理した。一晚攪拌した後、生じた固体をろ過によって収集し、酢酸エチルで洗浄して、乾燥し、表題化合物を得た: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 1.97 (dd, J = 21.5, 13.7 Hz, 2H)、2.28 - 2.44 (m, 6H)、2.73 (s, 1H)、3.42 (s, 2H)、3.48 - 3.61 (m, 2H)、3.72 - 4.01 (m, 4H)、4.87 (t, J = 4.6 Hz, 1H)、7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.47 - 7.61 (

50

m, 3H)、7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.93 (dd, J = 7.0, 2.9 Hz, 2H); MS (DCI / NH₃) m/z 297 (M + H)⁺。

【0207】

(実施例7)

4 - (6 - フェニルピリダジン - 3 - イル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

(実施例7A)

4 - (6 - フェニルピリダジン - 3 - イル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

無水トルエン (10 mL) 中の実施例2の生成物 (0.10 g、0.66 mmol) の溶液を、3 - クロロ - 6 - フェニルピリダジン (0.20 g、1.0 mmol; Aldrich)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (Pd₂(dba)₃; 0.01 g、0.013 mmol; Alfa Aesar)、1, 3 - ビス (2, 6 - ジ - イソ - プロピルフェニル) イミダゾリウムクロリド (0.017 g、0.04 mmol; Stream) およびナトリウムtert - ブトキシド (0.148 g、1.32 mmol) で処理した。混合物を窒素でパージし、90 に8時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を5% NaHCO₃ 水溶液に注ぎ入れてクエンチングした。混合物をクロロホルムで抽出し (3 ×)、ブラインで洗浄して、脱水し (MgSO₄)、ろ過して、濃縮した。粗生成物を、2 から10% メタノール (1% 水酸化アンモニウムを含有する。) - クロロホルムで溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を得た: MS (DCI / NH₃) m/z 307 (M + H)⁺。

10

20

【0208】

(実施例7B)

4 - (6 - フェニルピリダジン - 3 - イル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン 4 - メチルベンゼンスルホナート

酢酸エチル (5 mL) 中の実施例7Aの生成物 (0.08 g、0.26 mmol) の溶液を、酢酸エチル (3 mL) 中のp - トルエンスルホン酸一水和物 (0.055 g、0.029 mmol; Aldrich) の溶液で処理した。一晚攪拌した後、生じた固体をろ過によって収集し、酢酸エチルで洗浄して、乾燥し、表題化合物を得た: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 1.89 (s, 1H)、1.94 (s, 1H)、2.30 - 2.48 (m, 6H)、2.71 - 2.81 (m, 1H)、3.44 (s, 3H)、3.46 - 3.55 (m, 2H)、3.70 - 3.88 (m, 4H)、5.75 (t, J = 4.9 Hz, 1H)、7.24 (t, J = 9.3 Hz, 3H)、7.39 - 7.53 (m, 3H)、7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.88 - 7.98 (m, 3H); MS (DCI / NH₃) m/z 307 (M + H)⁺。

30

【0209】

(実施例8)

4 - [6 - (1 - ベンゾチエン - 5 - イル) ピリダジン - 3 - イル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

(実施例8A)

4 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

40

無水トルエン (10 mL) 中の実施例2の生成物 (0.30 g、2.0 mmol) の溶液を、3, 6 - ジクロロピリダジン (0.71 g、4.8 mmol; Aldrich)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (Pd₂(dba)₃; 0.037 g、0.04 mmol; Alfa Aesar)、1, 3 - ビス (2, 6 - ジ - i - プロピルフェニル) イミダゾリウムクロリド (0.057 g、0.12 mmol; Stream) およびナトリウムtert - ブトキシド (0.45 g、4.0 mmol; Aldrich) で処理した。混合物を窒素でパージし、90 に8時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を5% NaHCO₃ 水溶液に注ぎ入れてクエンチングした。混合物をクロロホ

50

ルムで抽出し (3 ×)、ブラインで洗浄して、脱水し (MgSO₄)、ろ過して、濃縮した。粗生成物を分取 HPLC [Waters 30 × 100 mm X Bridge Prep C18、5 μm、40 mL / 分、緩衝液 (水酸化アンモニウムで pH 10 に調整した、0.1 M 重炭酸アンモニウム水溶液) 中のアセトニトリルの 5 から 95 % 勾配] によって精製し、表題化合物を得た: MS (DCI / NH₃) m / z 265 (M + H)⁺。

【0210】

(実施例 8B)

4 - [6 - (1 - ベンゾチエン - 5 - イル) ピリダジン - 3 - イル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

マイクロ波安全バイアルに、実施例 8A からの生成物 (0.060 g、0.23 mmol)、2 - (ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (0.0825 g、0.32 mmol; Maybridge)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.016 g、0.023 mmol; Aldrich)、(2 - ビフェニル) ジシクロヘキシルホスフィン (0.0024 g、0.0068 mmol; Aldrich) および 1:1:1 のエタノール - ジオキサン - 1 M 炭酸ナトリウム溶液 3 mL を充填した。混合物を室温で 5 分間攪拌し、次にマイクロ波反応器において 150 (300 W) で 10 分間加熱した。反応物をろ過し、濃縮して、5 から 10 % メタノール (1 % 水酸化アンモニウムを含有する。) - クロロホルムで溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィによって精製し、表題化合物を得た: MS (DCI / NH₃) m / z 363 (M + H)⁺。

10

20

【0211】

(実施例 8C)

4 - [6 - (1 - ベンゾチエン - 5 - イル) ピリダジン - 3 - イル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン 4 - メチルベンゼンスルホナート

酢酸エチル (5 mL) 中の実施例 8B の生成物 (0.060 g、0.16 mmol) の溶液を、酢酸エチル (3 mL) 中の p - トルエンシルホン酸一水和物 (0.033 g、0.175 mmol) の溶液で処理した。2 時間攪拌した後、生じた固体をろ過によって収集し、酢酸エチルで洗浄して、乾燥し、表題化合物を得た: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 1.93 (d, J = 12.9 Hz, 2H)、2.31 - 2.51 (m, 7H)、2.73 - 2.86 (m, 1H)、3.40 - 3.63 (m, 4H)、3.73 - 3.93 (m, 4H)、5.61 - 5.77 (m, 1H)、7.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、7.38 (d, J = 9.8 Hz, 1H)、7.49 (d, J = 5.4 Hz, 1H)、7.63 - 7.74 (m, 3H)、7.95 (s, 1H)、8.06 (t, J = 9.3 Hz, 2H)、8.39 (s, 1H); MS (DCI / NH₃) m / z 363 (M + H)⁺。

30

【0212】

(実施例 9)

4 - (3 - メトキシベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 3 - メトキシ安息香酸から製造した: LC - MS 方法 C (ESI⁺) m / z 287.0 (M + H)⁺、保持時間 1.361 分。

40

【0213】

(実施例 10)

4 - (1 - ナフチルアセチル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 1 - ナフチル酢酸から製造した: LC - MS 方法 D (ESI⁺) m / z 321.0 (M + H)⁺、保持時間 1.540 分。

【0214】

50

(実施例 11)

4 - (ピリジン - 2 - イルカルボニル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物およびピリジン - 2 - イルカルボン酸から製造した: ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm 8 . 59 (s, 1H)、7 . 95 (t, 1H)、7 . 59 (m, 1H)、7 . 49 (m, 1H)、5 . 09 - 4 . 34 (m, 1H)、3 . 78 - 3 . 11 (m, 8H)、2 . 63 - 2 . 42 (m, 1H)、2 . 18 - 2 . 03 (m, 3H)、1 . 85 - 1 . 66 (m, 2H) ; LC - MS 方法 B (ESI +) m/z 258 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 459 分。

10

【0215】

(実施例 12)

4 - (フェノキシアセチル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物およびフェノキシ酢酸から製造した: LC - MS 方法 C (ESI +) m/z 287 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 415 分。

【0216】

(実施例 13)

4 - (3 - クロロベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 3 - クロロ安息香酸から製造した: LC - MS 方法 C (ESI +) m/z 291 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 448 分。

20

【0217】

(実施例 14)

N - [4 - (1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカ - 4 - イルカルボニル)フェニル] - N, N - ジメチルアミン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 4 - ジメチルアミノ安息香酸から製造した: LC - MS 方法 C (ESI +) m/z 300 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 430 分。

30

【0218】

(実施例 15)

4 - [(2 - メチルフェニル)アセチル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および (2 - メチルフェニル)酢酸から製造した: ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm 10 . 31 (s, 1H)、7 . 15 - 7 . 06 (m, 4H)、5 . 15 - 3 . 46 (m, 7H)、3 . 34 - 3 . 17 (m, 5H)、2 . 66 - 1 . 98 (m, 5H)、1 . 66 - 1 . 45 (m, 2H) ; LC - MS 方法 C (ESI +) m/z 285 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 507 分。

40

【0219】

(実施例 16)

3 - (1, 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカ - 4 - イルカルボニル)ベンゾニトリル

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 3 - シアノ安息香酸から製造した: LC - MS 方法 D (ESI +) m/z 282 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 344 分。

【0220】

(実施例 17)

50

4 - (2 - メチルベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 2 - メチル安息香酸から製造した: LC - MS 方法 C (ESI⁺) m/z 271.0 (M + H)⁺、保持時間 1.419 分。

【0221】

(実施例 18)

N - [4 - (1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカ - 4 - イルカルボニル)フェニル]アセトアミド

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 4 - アセトアミド安息香酸から製造した: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 8.09 (d, 1H)、7.46 - 7.43 (m, 2H)、7.33 - 7.31 (m, 1H)、7.27 - 7.22 (m, 1H)、4.86 - 3.72 (m, 2H)、3.68 - 3.24 (m, 2H)、3.18 - 2.81 (m, 4H)、2.31 - 2.17 (m, 5H)、2.15 - 1.87 (m, 2H)、1.85 - 1.62 (m, 3H); LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 314.0 (M + H)⁺、保持時間 1.059 分。

10

【0222】

(実施例 19)

4 - [(3 - メチルフェニル)アセチル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

20

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 3 - メチルフェニル酢酸から製造した: LC - MS 方法 B (ESI⁺) m/z 285.0 (M + H)⁺、保持時間 1.670 分。

【0223】

(実施例 20)

4 - (2, 5 - ジメチルベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 2, 5 - ジメチル安息香酸から製造した: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.07 - 6.99 (m, 3H)、5.10 - 3.79 (m, 2H)、3.49 - 3.01 (m, 3H)、3.00 - 2.76 (m, 4H)、2.34 - 2.22 (m, 8H)、2.20 - 1.80 (m, 4H); LC - MS 方法 A (ESI⁺) m/z 285.0 (M + H)⁺、保持時間 1.145 分。

30

【0224】

(実施例 21)

4 - (3 - フェニルプロパノイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 3 - フェニルプロパン酸から製造した: LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 285.0 (M + H)⁺、保持時間 1.431 分。

40

【0225】

(実施例 22)

N - [3 - (1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカ - 4 - イルカルボニル)フェニル]アセトアミド

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 3 - アセトアミド安息香酸から製造した: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.95 (d, 1H)、7.55 - 7.43 (m, 2H)、7.32 - 7.31 (m, 1H)、7.03 - 7.01 (m, 1H)、4.82 - 3.79 (m, 2H)、3.41 - 2.75 (m, 6H)、2.67 - 1.80 (m, 6H)、1.80 - 1.52 (m, 4H); LC - MS 方法 C (ESI⁺) m/z 314.0 (M + H)⁺、保持時間 1.283 分。

50

【0226】

(実施例23)

4 - (4 - エチルベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Aに従って実施例2の生成物および4 - エチル安息香酸から製造した：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.28 - 7.14 (m, 4H)、4.81 - 3.14 (m, 5H)、2.92 - 2.58 (m, 6H)、2.16 - 2.12 (m, 3H)、1.75 - 1.70 (m, 3H)、1.17 (t, 3H)；LC - MS方法A (ESI+) m/z 285.0 (M+H)⁺、保持時間1.172分。

10

【0227】

(実施例24)

4 - { [2 - (トリフルオロメチル)フェニル] アセチル } - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Aに従って実施例2の生成物および(2 - トリフルオロメチルフェニル)酢酸から製造した：LC - MS方法C (ESI+) m/z 339.0 (M+H)⁺、保持時間1.590分。

【0228】

(実施例25)

4 - (2, 4 - ジメチルベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン 20

表題化合物を、一般的方法Aに従って実施例2の生成物および2, 4 - ジメチル安息香酸から製造した：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.06 - 6.99 (m, 3H)、5.10 - 3.67 (m, 2H)、3.37 - 3.05 (m, 3H)、3.04 - 2.81 (m, 4H)、2.32 - 2.19 (m, 7H)、1.81 - 1.67 (m, 5H)；LC - MS方法C (ESI+) m/z 285.0 (M+H)⁺、保持時間1.528分。

【0229】

(実施例26)

4 - (3 - フェニルブタノイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン 30

表題化合物を、一般的方法Aに従って実施例2の生成物および3 - フェニルブタン酸から製造した：LC - MS方法D (ESI+) m/z 299.0 (M+H)⁺、保持時間1.494分。

【0230】

(実施例27)

4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルカルボニル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Aに従って実施例2の生成物および1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルカルボン酸から製造した：LC - MS方法D (ESI+) m/z 311.0 (M+H)⁺、保持時間1.557分。 40

【0231】

(実施例28)

4 - (4 - エトキシベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Aに従って実施例2の生成物および4 - エトキシ安息香酸から製造した：LC - MS方法D (ESI+) m/z 301.0 (M+H)⁺、保持時間1.406分。

【0232】

(実施例29)

50

N - { 4 - [2 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカ - 4 - イル) - 2 - オキソエチル] フェニル } - N , N - ジメチルアミン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および (4 - ジメチルアミノフェニル) 酢酸から製造した : LC - MS 方法 A (ESI +) m / z 314 . 0 (M + H)⁺、保持時間 0 . 861 分。

【 0 2 3 3 】

(実施例 3 0)

4 - (2 , 3 - ジフルオロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 2 , 3 - ジフルオロ安息香酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 293 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 326 分。

10

【 0 2 3 4 】

(実施例 3 1)

4 - (3 - メチルベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 3 - メチル安息香酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 271 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 355 分。

20

【 0 2 3 5 】

(実施例 3 2)

4 - (2 , 5 - ジメチル - 3 - フロイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 2 , 5 - ジメチル - 3 - フロ酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 289 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 362 分。

【 0 2 3 6 】

(実施例 3 3)

4 - (ピリジン - 3 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物およびピリジン - 3 - カルボン酸から製造した : LC - MS 方法 B (ESI +) m / z 258 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 330 分。

30

【 0 2 3 7 】

(実施例 3 4)

4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 5 - クロロ - 2 - フルオロ安息香酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 309 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 397 分。

40

【 0 2 3 8 】

(実施例 3 5)

4 - (3 - メチル - 2 - フロイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 3 - メチル - 2 - フロ酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 261 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 274 分。

【 0 2 3 9 】

(実施例 3 6)

4 - [(1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアザ

50

トリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および (1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) カルボン酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 323 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 307 分。

【 0240 】

(実施例 37)

4 - (1 H - インドール - 5 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 1 H - インドール - 5 - イルカルボン酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 296 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 243 分。

10

【 0241 】

(実施例 38)

4 - (3 , 5 - ジメトキシベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 3 , 5 - ジメトキシ安息香酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 317 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 356 分。

【 0242 】

(実施例 39)

20

4 - [(4 - メチルチエン - 2 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 4 - メチルチエン - 2 - イルカルボン酸から製造した : ¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) ppm 7 . 20 - 6 . 99 (m , 2 H)、4 . 82 - 4 . 47 (d , 1 H)、3 . 91 - 3 . 78 (m , 2 H)、3 . 34 - 3 . 25 (m , 2 H)、3 . 08 - 2 . 85 (m , 4 H)、2 . 26 - 2 . 11 (m , 6 H)、1 . 87 - 1 . 65 (m , 3 H) ; LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 277 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 338 分。

【 0243 】

(実施例 40)

30

4 - [(2 , 5 - ジメトキシフェニル) アセチル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および (2 , 5 - ジメトキシフェニル) 酢酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 331 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 391 分。

【 0244 】

(実施例 41)

4 - [(5 - メチルチエン - 2 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 5 - メチルチエン - 2 - イルカルボン酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 277 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 340 分。

40

【 0245 】

(実施例 42)

4 - (2 - フルオロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 2 - フルオロ安息香酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 275 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 249 分。

【 0246 】

50

(実施例 43)

4 - [(2 - フルオロフェニル) アセチル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および (2 - フルオロフェニル) 酢酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 289.0 (M+H)⁺、保持時間 1.362 分。

【0247】

(実施例 44)

4 - [4 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 4 - トリフルオロメチル安息香酸から製造した : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.66 (d, 2H)、7.52 - 7.44 (dd, 2H)、4.90 - 3.82 (m, 2H)、3.48 - 3.14 (m, 2H)、3.00 - 2.82 (m, 4H)、2.32 - 2.20 (m, 3H)、1.80 - 1.17 (m, 4H); LC - MS 方法 B (ESI⁺) m/z 325.0 (M+H)⁺、保持時間 1.711 分。

【0248】

(実施例 45)

4 - (3 , 4 - ジフルオロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 3 , 4 - ジフルオロメチル安息香酸から製造した : ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm 10.27 (s, 1H)、7.61 - 7.26 (m, 3H)、4.99 - 3.101 (m, 10H)、2.51 - 1.99 (m, 4H)、1.82 - 1.62 (m, 2H); LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 293.0 (M+H)⁺、保持時間 1.343 分。

【0249】

(実施例 46)

4 - (チエン - 2 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 2 - チエニルカルボン酸から製造した : ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm 10.17 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.59 - 7.22 (m, 2H)、5.00 - 3.22 (m, 11H)、2.56 (s, 1H)、2.23 - 2.20 (m, 3H)、2.00 - 1.77 (m, 2H); LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 263.0 (M+H)⁺、保持時間 1.204 分。

【0250】

(実施例 47)

4 - [(5 - メチルピラジン - 2 - イル) カルボニル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 5 - メチルピラジン - 2 - イルカルボン酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 273.0 (M+H)⁺、保持時間 1.040 分。

【0251】

(実施例 48)

4 - (2 , 3 - ジメチルベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 2 , 3 - ジメチル安息香酸から製造した : ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm 10.23 (s, 1H)、7.20 - 7.14 (m, 2H)、7.06 - 7.03 (m, 1H)、5.19 - 2.38 (m, 9H)、2.26 - 1.82 (m, 9H)、1.77 - 1.4

10

20

30

40

50

9 (m, 2H); LC-MS方法D (ESI+) m/z 285.0 (M+H)⁺、保持時間1.403分。

【0252】

(実施例49)

4-(キノリン-2-イルカルボニル)-1,4-ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Aに従って実施例2の生成物およびキノリン-2-カルボン酸から製造した: LC-MS方法D (ESI+) m/z 308.0 (M+H)⁺、保持時間1.351分。

【0253】

10

(実施例50)

4-(チエン-2-イルアセチル)-1,4-ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Aに従って実施例2の生成物およびチエン-2-イル酢酸から製造した: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.21-7.19 (m, 1H)、6.96-6.88 (m, 2H)、4.99-4.31 (m, 1H)、3.95-3.93 (m, 2H)、3.69-3.66 (m, 2H)、3.29-3.25 (m, 2H)、2.92-2.83 (m, 4H)、2.17-2.11 (m, 3H)、1.66-1.60 (m, 3H); LC-MS方法D (ESI+) m/z 277.0 (M+H)⁺、保持時間1.281分。

20

【0254】

(実施例51)

4-[(3-メトキシフェニル)アセチル]-1,4-ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Aに従って実施例2の生成物および(3-メトキシフェニル)酢酸から製造した: LC-MS方法D (ESI+) m/z 301.0 (M+H)⁺、保持時間1.370分。

【0255】

(実施例52)

4-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]-1,4-ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン

30

表題化合物を、一般的方法Aに従って実施例2の生成物および1-メチル-1H-ピロール-2-イルカルボン酸から製造した: LC-MS方法D (ESI+) m/z 260.0 (M+H)⁺、保持時間1.228分。

【0256】

(実施例53)

2-(1,4-ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカ-4-イルカルボニル)フェノール

表題化合物を、一般的方法Aに従って実施例2の生成物および2-ヒドロキシ安息香酸から製造した: LC-MS方法D (ESI+) m/z 273.0 (M+H)⁺、保持時間1.153分。

40

【0257】

(実施例54)

4-[(2-メトキシピリジン-3-イル)カルボニル]-1,4-ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Aに従って実施例2の生成物および2-メトキシニコチン酸から製造した: LC-MS方法D (ESI+) m/z 288.0 (M+H)⁺、保持時間1.135分。

【0258】

(実施例55)

50

4 - (1 H - ピロール - 2 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 1 H - ピロール - 2 - イルカルボン酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 245 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 16 分。

【0259】

(実施例 56)

4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 3 - クロロ - 4 - フルオロ安息香酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 309 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 435 分。

10

【0260】

(実施例 57)

4 - (1 H - インダゾール - 3 - イルカルボニル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 1 H - インダゾール - 3 - イルカルボン酸から製造した：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 12 . 01 (br, 1H)、0 . 91 (d, 1H)、7 . 45 (d, 1H)、7 . 38 (d, 1H)、7 . 22 (d, 1H)、5 . 06 - 4 . 92 (m, 1H)、4 . 04 - 3 . 82 (m, 2H)、3 . 46 - 2 . 88 (m, 6H)、2 . 28 - 1 . 70 (m, 6H)；LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 296 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 314 分。

20

【0261】

(実施例 58)

4 - (5 - クロロ - 2 - メトキシベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 5 - クロロ - 2 - メトキシ安息香酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 321 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 417 分。

30

【0262】

(実施例 59)

4 - (2 , 4 - ジフルオロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 2 , 4 - ジフルオロ安息香酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 293 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 314 分。

【0263】

(実施例 60)

4 - (チエン - 3 - イルアセチル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物およびチエン - 3 - イル酢酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 277 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 278 分。

40

【0264】

(実施例 61)

4 - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンゾイル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 4 - フルオロ - 3 - メチル安息香酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 289 . 0 (M + H)⁺

50

⁺、保持時間 1.405 分。

【0265】

(実施例 62)

4 - (2 - フロイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 2 - フロ酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 247.0 (M + H)⁺、保持時間 1.081 分。

【0266】

(実施例 63)

4 - ベンゾイル - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物と安息香酸から製造した：¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm 10.24 (s, 1H)、7.46 - 7.36 (m, 5H)、5.03 - 4.18 (m, 1H)、3.78 - 3.06 (m, 10H)、2.62 - 2.42 (m, 1H)、2.20 - 2.01 (m, 3H)、1.81 - 1.61 (m, 2H)；LC - MS 方法 C (ESI⁺) m/z 257.0 (M + H)⁺、保持時間 1.299 分。

【0267】

(実施例 64)

4 - (2 - メトキシベンゾイル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 A に従って実施例 2 の生成物および 2 - メトキシ安息香酸から製造した：LC - MS 方法 C (ESI⁺) m/z 287.0 (M + H)⁺、保持時間 1.406 分。

【0268】

(実施例 65)

4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)ピリジン - 3 - イル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

(実施例 65A)

4 - (5 - プロモピリジン - 3 - イル) - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

窒素雰囲気下でトルエン (50 mL) 中の実施例 2 の生成物 (2 g、13.1 mmol) の溶液に 3, 5 - ジプロモピリジン (6.15 g、26.3 mmol)、ナトリウム tert - ブトキシド (2.5 g、26.0 mmol)、2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (1.65 g、26.4 mmol) およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (1.2 g、20.8 mmol) を添加した。混合物を還流で一晩攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィ (クロロホルム / メタノール = 20 / 1) によって精製し、表題化合物を得た：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : ppm 7.42 - 7.31 (m, 3H)、3.23 - 3.05 (m, 5H)、2.83 - 2.72 (m, 4H)、2.08 - 1.92 (m, 4H)、1.58 - 1.56 (m, 3H)。

【0269】

(実施例 65B)

4 - [5 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)ピリジン - 3 - イル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 65A の生成物および 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニルボロン酸から製造した：LC - MS 方法 B (ESI⁺) m/z 354.0 (M + H)⁺、保持時間 1.80 分。

【0270】

(実施例 66)

10

20

30

40

50

4 - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および (2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) ボロン酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 364 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 3 0 分。

【 0 2 7 1 】

(実施例 6 7)

N - { 4 - [5 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカ - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } - N , N - ジメチルアミン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 4 - ジメチルアミノフェニルボロン酸から製造した : ¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) ppm 8 . 1 5 (s , 1 H)、8 . 0 3 (s , 1 H)、7 . 4 8 (d , 2 H)、7 . 0 6 (s , 1 H)、6 . 8 0 (d , 2 H)、3 . 7 3 - 3 . 3 5 (m , 7 H)、3 . 0 6 - 3 . 0 3 (m , 8 H)、2 . 2 7 - 2 . 1 7 (m , 3 H)、2 . 0 4 - 1 . 7 9 (m , 3 H)、1 . 8 8 - 1 . 7 7 (m , 3 H) ; LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 349 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 2 4 分。

10

【 0 2 7 2 】

(実施例 6 8)

4 - [5 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

20

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルボロン酸から製造した : ¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) ppm 8 . 1 6 (s , 2 H)、7 . 0 3 (s , 1 H)、6 . 7 3 (s , 2 H)、4 . 1 (s , 1 H)、3 . 9 1 (s , 9 H)、3 . 7 3 - 3 . 3 7 (m , 5 H)、3 . 0 5 - 3 . 0 0 (m , 4 H)、2 . 2 7 - 2 . 1 7 (m , 5 H) ; LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 396 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 3 2 分。

【 0 2 7 3 】

(実施例 6 9)

4 - [5 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

30

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イルボロン酸から製造した : LC - MS 方法 B (ESI⁺) m/z 325 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 6 1 分。

【 0 2 7 4 】

(実施例 7 0)

4 - [5 - (2 , 6 - ジメトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 2 , 6 - ジメトキシフェニルボロン酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 366 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 3 4 分。

40

【 0 2 7 5 】

(実施例 7 1)

4 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物とフェニルボロン酸から製造した : ¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) ppm ppm 8 . 1 4 (d , 2 H)、7 . 5 6 (d , 2 H)、7 . 4 6 (t , 2 H)、7 . 3 9 (t , 1 H)、7 . 1 0 (s , 1 H)、3 . 7 3 - 3 . 3 7 (m , 5 H)、3 . 0 5 - 2 . 9 7 (m , 3 H)、2 . 2 7 - 2 . 1 7 (m , 4 H)、1 . 8 8 - 1 . 7 7 (m , 3 H) ; LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 306 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 2 8 分。

50

【 0 2 7 6 】

(実施例 7 2)

4 - [5 - (4 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ
[4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 4 - メチルフェニル
ボロン酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 320 . 0 (M + H)⁺
、保持時間 1 . 37 分。

【 0 2 7 7 】

(実施例 7 3)

4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシク
ロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 4 - フルオロフェニ
ルボロン酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 324 . 0 (M + H)
⁺、保持時間 1 . 31 分。

10

【 0 2 7 8 】

(実施例 7 4)

4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシク
ロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 4 - メトキシフェニ
ルボロン酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 336 . 0 (M + H)
⁺、保持時間 1 . 32 分。

20

【 0 2 7 9 】

(実施例 7 5)

4 - { 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } - 1 , 4 -
ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 4 - トリフルオロメ
チルフェニルボロン酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 374 . 0
(M + H)⁺、保持時間 1 . 47 分。

【 0 2 8 0 】

(実施例 7 6)

4 - [5 - (3 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ
[4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 3 - メチルフェニル
ボロン酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 320 . 0 (M + H)⁺
、保持時間 1 . 37 分。

30

【 0 2 8 1 】

(実施例 7 7)

4 - [5 - (3 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシク
ロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 3 - フルオロフェニ
ルボロン酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 324 . 0 (M + H)
⁺、保持時間 1 . 31 分。

40

【 0 2 8 2 】

(実施例 7 8)

4 - [5 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシク
ロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 3 - メトキシフェニ
ルボロン酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 336 . 0 (M + H)
⁺、保持時間 1 . 32 分。

【 0 2 8 3 】

50

(実施例 79)

4 - [5 - (2 - フリル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 65 A の生成物および 2 - フリルボロン酸から製造した : LC - MS 方法 B (ESI⁺) m/z 296 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 72 分。

【0284】

(実施例 80)

4 - (5 - チエン - 3 - イルピリジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 65 A の生成物およびチエン - 3 - イルボロン酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 312 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 25 分。

【0285】

(実施例 81)

4 - [5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 65 A の生成物および 3 , 4 - ジメトキシフェニルボロン酸から製造した : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 8 . 14 (d, 2H)、7 . 19 (d, 1H)、7 . 07 (d, 2H)、6 . 93 (d, 1H)、4 . 13 (s, 1H)、3 . 91 (s, 3H)、3 . 87 (s, 3H)、3 . 81 - 3 . 30 (m, 7H)、3 . 09 - 2 . 95 (m, 4H)、2 . 34 - 2 . 18 (m, 3H); LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 366 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 28 分。

【0286】

(実施例 82)

4 - (3 , 3' - ビピリジン - 5 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 65 A の生成物および 3 - ビリジニルボロン酸から製造した : LC - MS 方法 B (ESI⁺) m/z 307 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 54 分。

【0287】

(実施例 83)

4 - (3 , 4' - ビピリジン - 5 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 65 A の生成物および 4 - ビリジニルボロン酸から製造した : LC - MS 方法 B (ESI⁺) m/z 307 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 54 分。

【0288】

(実施例 84)

4 - [5 - (2 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 65 A の生成物および 2 - メトキシフェニルボロン酸から製造した : LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 336 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 30 分。

【0289】

(実施例 85)

4 - [5 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 65 A の生成物および 2 , 5 - ジメトキシ

10

20

30

40

50

フェニルボロン酸から製造した：LC-MS方法D(ESI+) m/z 366.0 (M+H)⁺、保持時間1.36分。

【0290】

(実施例86)

4-[5-(2,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Bに従って実施例65Aの生成物および2,4-ジメトキシフェニルボロン酸から製造した：LC-MS方法D(ESI+) m/z 366.0 (M+H)⁺、保持時間1.37分。

【0291】

(実施例87)

4-[5-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Bに従って実施例65Aの生成物および2-フルオロフェニルボロン酸から製造した：LC-MS方法D(ESI+) m/z 324.0 (M+H)⁺、保持時間1.30分。

【0292】

(実施例88)

4-[5-(2-エトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Bに従って実施例65Aの生成物および2-エトキシフェニルボロン酸から製造した：LC-MS方法D(ESI+) m/z 350.0 (M+H)⁺、保持時間1.40分。

【0293】

(実施例89)

4-[5-(1,4-ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカ-4-イル)ピリジン-3-イル]ベンゾニトリル

表題化合物を、一般的方法Bに従って実施例65Aの生成物および4-シアノフェニルボロン酸から製造した：LC-MS方法D(ESI+) m/z 331.0 (M+H)⁺、保持時間1.26分。

【0294】

(実施例90)

3-[5-(1,4-ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカ-4-イル)ピリジン-3-イル]ベンゾニトリル

表題化合物を、一般的方法Bに従って実施例65Aの生成物および3-シアノフェニルボロン酸から製造した：LC-MS方法D(ESI+) m/z 331.0 (M+H)⁺、保持時間1.27分。

【0295】

(実施例91)

4-{5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-3-イル}-1,4-ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Bに従って実施例65Aの生成物および3-トリフルオロフェニルボロン酸から製造した：LC-MS方法D(ESI+) m/z 374.0 (M+H)⁺、保持時間1.46分。

【0296】

(実施例92)

4-[5-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)ピリジン-3-イル]-1,4-ジアザトリシクロ[4.3.1.1^{3,8}]ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Bに従って実施例65Aの生成物および1,3-ベンゾジオキサール-5-イルボロン酸から製造した：LC-MS方法D(ESI+) m/z 35

10

20

30

40

50

0 . 0 (M + H) ⁺、保持時間 1 . 3 7 分。

【 0 2 9 7 】

(実施例 9 3)

4 - (2 ' - メトキシ - 3 , 3 ' - ビピリジン - 5 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 2 - メトキシピリジン - 3 - イルボロン酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 337 . 0 (M + H) ⁺、保持時間 1 . 2 4 分。

【 0 2 9 8 】

(実施例 9 4)

N - { 3 - [5 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカ - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } アセトアミド

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 3 - アセトアミドフェニルボロン酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 363 . 0 (M + H) ⁺、保持時間 1 . 2 1 分。

【 0 2 9 9 】

(実施例 9 5)

4 - [5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 3 , 5 - ジフルオロフェニルボロン酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 342 . 0 (M + H) ⁺、保持時間 1 . 3 6 分。

【 0 3 0 0 】

(実施例 9 6)

4 - (6 ' - メトキシ - 3 , 3 ' - ビピリジン - 5 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 2 - メトキシピリジン - 5 - イルボロン酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 337 . 0 (M + H) ⁺、保持時間 1 . 2 3 分。

【 0 3 0 1 】

(実施例 9 7)

4 - [5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 2 - メトキシ - 5 - メチルボロン酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 350 . 0 (M + H) ⁺、保持時間 1 . 4 1 分。

【 0 3 0 2 】

(実施例 9 8)

4 - [5 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 4 - メトキシ - 3 - メチルフェニルボロン酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 350 . 0 (M + H) ⁺、保持時間 1 . 4 2 分。

【 0 3 0 3 】

(実施例 9 9)

4 - [5 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ , ⁸] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 6 5 A の生成物および 3 , 4 - ジフルオロフェニルボロン酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI +) m / z 336 . 0 (M + H) ⁺、保持時間 1 . 3 0 分。

10

20

30

40

50

【0304】

(実施例100)

1 - { 5 - [5 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカ - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] チエン - 2 - イル } エタノン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 65 A の生成物および 5 - アセチルチオフェン - 2 - イルボロン酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 354 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 26 分。

【0305】

(実施例101)

4 - (5 - ピリミジン - 5 - イルピリジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

10

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 65 A の生成物およびピリミジン - 5 - イルボロン酸から製造した：LC - MS 方法 B (ESI⁺) m/z 308 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 45 分。

【0306】

(実施例102)

1 - { 2 - [5 - (1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカ - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } エタノン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 65 A の生成物および 2 - アセチルフェニルボロン酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 348 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 26 分。

20

【0307】

(実施例103)

4 - [5 - (1 H - インドール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 65 A の生成物および 1 H - インドール - 5 - イルボロン酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 344 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 30 分。

【0308】

(実施例104)

30

4 - [5 - (1 H - インドール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法 B に従って実施例 65 A の生成物および 1 H - インドール - 4 - イルボロン酸から製造した：LC - MS 方法 D (ESI⁺) m/z 344 . 0 (M + H)⁺、保持時間 1 . 27 分。

【0309】

(実施例105)

4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

(実施例105A)

40

4 - (5 - プロモ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ , 8] ウンデカン

窒素下でトルエン (50 mL) 中の実施例 2 の生成物 (1 g、6 . 55 mmol) の溶液に 2 , 5 - ジプロモチアゾール (3 . 18 g、13 . 1 mmol)、炭酸カリウム (1 . 80 g、13 . 1 mmol)、2 , 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1' - ビナフチル (403 mg、0 . 655 mmol) および酢酸パラジウム (II) (74 mg、0 . 328 mmol) を添加した。混合物を還流で一晩攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィ (1 : 2 の石油エーテル - 酢酸エチル) で精製して、表題化合物を得た：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 7 . 40 (s, 1H)、4 . 75 - 4 . 71 (m, 1H)、3 . 64 - 3

50

・ 5.9 (q, 2H)、3.48 - 3.40 (q, 2H)、3.08 - 3.05 (m, 4H)、2.29 - 2.18 (m, 3H)、1.88 - 1.80 (m, 3H)。

【0310】

(実施例105B)

4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Cに従って実施例105Aの生成物および4 - メトキシフェニルボロン酸から製造した：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 7.35 (d, 2H)、7.28 (s, 1H)、6.88 (d, 2H)、4.75 - 4.71 (m, 1H)、3.64 - 3.59 (q, 2H)、3.48 - 3.40 (q, 2H)、3.08 - 3.05 (m, 4H)、2.29 - 2.18 (m, 3H)、1.88 - 1.80 (m, 3H); LC-MS方法D (ESI+) m/z 342.0 (M+H)⁺、保持時間1.44分。

10

【0311】

(実施例106)

4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Cに従って実施例105Aの生成物および4 - メチルフェニルボロン酸から製造した：LC-MS方法D (ESI+) m/z 326.0 (M+H)⁺、保持時間1.54分。

20

【0312】

(実施例107)

4 - [5 - (3 - メチルフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Cに従って実施例105Aの生成物および3 - メチルフェニルボロン酸から製造した：LC-MS方法D (ESI+) m/z 326.0 (M+H)⁺、保持時間1.55分。

【0313】

(実施例108)

4 - [5 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Cに従って実施例105Aの生成物および3 - フルオロフェニルボロン酸から製造した：LC-MS方法D (ESI+) m/z 330.0 (M+H)⁺、保持時間1.55分。

30

【0314】

(実施例109)

4 - [5 - (2, 5 - ジメトキシフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Cに従って実施例105Aの生成物および2, 5 - ジメトキシフェニルボロン酸から製造した：LC-MS方法D (ESI+) m/z 372.0 (M+H)⁺、保持時間1.44分。

40

【0315】

(実施例110)

4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - 1, 4 - ジアザトリシクロ [4.3.1.1^{3,8}] ウンデカン

表題化合物を、一般的方法Cに従って実施例105Aの生成物および4 - フルオロフェニルボロン酸から製造した：LC-MS方法D (ESI+) m/z 330.0 (M+H)⁺、保持時間1.51分。

【0316】

(実施例111)

50

4 - (6 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ . 8] ウンデカン

トルエン (7 m L) 中の実施例 2 の生成物 (2 5 m g 、 0 . 1 6 m m o l) 、 2 , 6 - ジクロロ - 1 , 3 - ベンゾトリアゾール (4 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (9 m g) 、 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル (1 2 m g) およびナトリウム *tert* - ブトキシド (2 2 m g 、 0 . 3 8 m m o l) の混合物を 8 5 で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残留物を分取 H P L C [移動相 A = 水 (1 0 m M NH_4HCO_3) 、 B = アセトニトリル、勾配 : 9 分で 3 0 から 6 0 % B) によって精製し、表題化合物を得た : ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D₂O) p p m 7 . 6 3 (d , 1 H) 、 7 . 3 7 (t , 1 H) 、 7 . 3 2 (t , 1 H) 、 4 . 6 4 (b r , 1 H) 、 3 . 9 4 - 3 . 8 4 (m , 3 H) 、 3 . 7 8 - 3 . 6 6 (m , 5 H) 、 2 . 8 3 (s , 1 H) 、 2 . 3 9 - 2 . 3 1 (m , 3 H) 、 2 . 0 2 - 1 . 8 7 (m , 2 H) ; L C - M S 方法 D (E S I +) m / z 3 2 0 . 0 (M + H) ⁺ 、保持時間 1 . 6 1 分。

10

【 0 3 1 7 】

(実施例 1 1 2)

4 - (6 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ . 8] ウンデカン

エタノール (6 m L) 中の実施例 2 の生成物 (4 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) と 2 , 6 - ジクロロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール (3 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) の混合物をマイクロ波照射下に (B i o t a g e I n i t i a t o r (商標) S i x t y E X P 、最大 3 7 5 W) 8 5 で 4 5 分間撹拌した。溶媒の除去後、残留物を分取 T L C (C H C l₃ - C H₃ O H = 2 0 : 1) によって精製し、表題化合物を得た : L C - M S 方法 A (E S I +) m / z 3 0 4 . 0 (M + H) ⁺ 、保持時間 1 . 2 3 分。

20

【 0 3 1 8 】

(実施例 1 1 3)

4 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジアザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ . 8] ウンデカン

エタノール (6 m L) 中の実施例 2 の生成物 (3 5 m g 、 0 . 2 3 m m o l) と 2 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール (3 3 m g 、 0 . 2 0 m m o l) の混合物をマイクロ波照射下に (B i o t a g e I n i t i a t o r (商標) S i x t y E X P 、最大 3 7 5 W) 8 5 で 4 5 分間撹拌した。反応混合物を濃縮した後、残留物を分取 T L C (C H C l₃ - C H₃ O H = 2 0 : 1) によって精製し、表題化合物を得た : ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D₂O) p p m 7 . 9 6 (d , 2 H) 、 7 . 5 6 (t , 1 H) 、 7 . 5 0 (t , 1 H) 、 4 . 2 3 - 4 . 0 4 (m , 6 H) 、 3 . 6 - 3 . 0 (m , 3 H) 、 2 . 6 1 - 1 . 7 3 (m , 6 H) ; L C - M S 方法 D (E S I +) m / z 2 8 6 . 0 (M + H) ⁺ 、保持時間 1 . 2 3 分。

30

【 0 3 1 9 】

前記の詳細な説明および付随する実施例は単に説明であり、付属の特許請求の範囲およびこれらの等価物によってのみ定義される、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではないことは理解される。開示される実施形態への様々な変更および修正は当業者に明らかである。本発明の化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、製剤および / または使用方法に関するものを含むが、これらに限定されない、かかる変更および修正は、本発明の精神および範囲から逸脱することなく実施し得る。

40

【 国际調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2010/000889		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
See extra sheet				
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: C07D471/18				
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 practicable, search terms used)				
CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, REG, CAPLUS, adamantane, neuronal nicotinic receptor, NNRs, substructure search according to formula (I)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	WO2008058096 A2 (ABBOTT LAB) 15 May 2008 (15.05.2008), see the whole document	1-22		
A	WO2008118743 A2 (ABBOTT LAB) 02 Oct. 2008 (02.10.2008), see the whole document	1-22		
A	WO2008118747 A2 (ABBOTT LAB) 02 Oct. 2008 (02.10.2008), see the whole document	1-22		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>			
Date of the actual completion of the international search 03 Sep. 2010 (03.09.2010)		Date of mailing of the international search report 23 Sep. 2010 (23.09.2010)		
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451		Authorized officer XU Chi Telephone No. (86-10)62086336		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/000889

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 17-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body (Rule 39.1.(iv)), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2010/000889

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO2008058096 A2	15.05.2008	TW200829243 A	16.07.2008
		AU2007316480 A1	15.05.2008
		NO20092181 A	21.07.2009
		EP2099795 A2	16.09.2009
		CN101541792 A	23.09.2009
		KR20090111804 A	27.10.2009
		CA2668962 A1	15.05.2008
		MXPA09004813 A	31.07.2009
		JP2010509239 T	25.03.2010
WO2008118743 A2	02.10.2008	US2008255179 A1	16.10.2008
		EP2069346 A1	17.06.2009
		CA2679874 A1	02.10.2008
		MXPA09010175 A	31.10.2009
		CN101641356 A	03.02.2010
WO2008118747 A2	02.10.2008	US2008262023 A1	23.10.2008
		EP2129673 A1	09.12.2009
		CA2679885 A1	02.10.2008
		MXPA09010173 A	31.10.2009
		CN101675049 A	17.03.2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/000889

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

C07D471/18 (2006.01) i

A61K31/439 (2006.01) i

A61P25/00 (2006.01) i

A61P29/00 (2006.01) i

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 25/18	(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 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	

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

(72)発明者 シツピー, ケビン・ビー

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 0 2、アンテイオク、ウツド・クリーク・ドライブ・6 3 3

Fターム(参考) 4C050 AA03 BB07 CC07 DD03 EE02 FF01 GG01 HH02 HH04

4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08 ZA12

ZA16 ZA18 ZA33 ZA67 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB15 ZB33

ZC35 ZC55