

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4837800号
(P4837800)

(45) 発行日 平成23年12月14日 (2011.12.14)

(24) 登録日 平成23年10月7日 (2011.10.7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 453/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C O 7 D 453/02 C S P

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

請求項の数 7 (全 91 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-508991 (P2011-508991)
 (86) (22) 出願日 平成20年5月13日 (2008.5.13)
 (65) 公表番号 特表2011-520853 (P2011-520853A)
 (43) 公表日 平成23年7月21日 (2011.7.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2008/001647
 (87) 国際公開番号 W02009/138707
 (87) 国際公開日 平成21年11月19日 (2009.11.19)
 審査請求日 平成23年4月14日 (2011.4.14)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
 ーデルティエ
 (73) 特許権者 507259730
 パルメイゲン・セラピューティクス・(シ
 ナジー)・リミテッド
 PULMAGEN THERAPEUTI
 CS (SYNERGY) LIMITE
 D
 英国エスエル3・6エイチディ、スラウ、
 フルマー、ウインドミル・ロード、フルマ
 ー・ホール

最終頁に続く

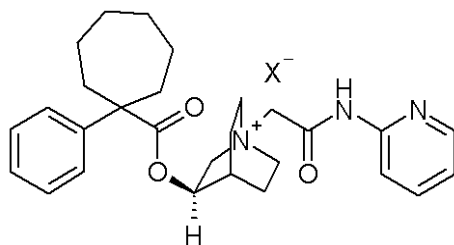
(54) 【発明の名称】 ムスカリンM3受容体アンタゴニストとしてのキヌクリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



10

を有する、(R)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-(ピリジン-2-イルカルバモイルメチル)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンX(ここで、Xは一価または多価酸の薬学的に許容されるアニオンである)である、化合物。

【請求項 2】

Xがブロマイドである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

請求項1または2に記載する化合物を薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物。

【請求項 4】

20

請求項 3 に記載する医薬組成物の製造方法であって、請求項 1 または 2 に記載する化合物と薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を混合することを含む、方法。

【請求項 5】

治療に使用するための、請求項 1 または 2 に記載する化合物。

【請求項 6】

慢性閉塞性肺疾患の処置用医薬の製造における、請求項 1 または 2 に記載する化合物の使用。

【請求項 7】

請求項 1 または 2 に記載する化合物である第一活性成分、および：

- ・ ホスホジエステラーゼ阻害剤、
- ・ ケモカイン受容体機能のモジュレーター、
- ・ キナーゼ機能の阻害剤、
- ・ プロテアーゼ阻害剤、
- ・ ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト、および
- ・ 非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト

から選択される少なくとも 1 個のさらなる活性成分を組み合わせることを含む、医薬品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、多環式アミノアルコール類のシクロアルキル - 置換アルキルエステル類、その製造方法、それを含む医薬組成物、医薬組成物の製造方法、治療におけるその使用およびその製造に使用する中間体に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

ムスカリン受容体は、5 種のファミリーメンバー M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 および M_5 を有する G タンパク質共役受容体 (GPCR) ファミリーである。5 種のムスカリンサブタイプのうち、3 種 (M_1 、 M_2 および M_3) がヒト肺組織で生理学的作用を発揮することが知られている。

【0003】

副交感神経は、アセチルコリンをムスカリン受容体に対して放出することにより、ヒト気道で気管支収縮を弛緩させ、気道緊張を仲介するための主経路である。気道緊張は呼吸器障害、例えば喘息および慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の患者で高まっており、そしてこの理由でムスカリン受容体アンタゴニストが気道疾患における治療について開発されている。ムスカリン受容体アンタゴニスト (antagonists) は、診療では抗コリン剤ともしばしば呼ばれ、COPD の個体の第一次選択治療法として広く認められており、その使用は文献で徹底的にレビューされている (例えば Lee et al, Current Opinion in Pharmacology 2001, 1, 223-229)。

【0004】

呼吸器障害の処置に使用するとき、ムスカリン受容体アンタゴニストは典型的に吸入により投与する。しかしながら、吸入により投与したとき、相当な割合のムスカリン受容体アンタゴニストがしばしば全身循環に吸収され、口渇のような報告されている副作用をもたらす。加えて、ムスカリンアンタゴニストの大部分は作用時間が相対的に短く、1 日数回投与することが必要である。かかる 1 日複数回投与レジメンは患者に不便だけでなく、頻繁に繰り返す投与スケジュールに対する患者のノンコンプライアンスによる不適切な処置の有意な危険性をもたらす。

【0005】

したがって、ムスカリン受容体を遮断できる新規化合物に対する必要性が残っている。特に、吸入により投与したとき、高い効果を有し、全身副作用が少ない新規ムスカリンアンタゴニストに対する要求が存在する。さらに、吸入により投与したとき作用時間が長く

10

20

30

40

50

、1日1回または2回投与が可能である新規ムスカリンアンタゴニストに対する要求が存在する。

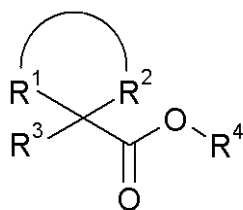
【0006】

WO98/04517は、泌尿器膀胱平滑筋に抗ムスカリン活性を有するアリールシクロプロパン、アリールシクロブタン、アリールシクロペンタンおよびアリールシクロヘキサンカルボン酸エステル類を記載する。

【0007】

我々の同時係属出願PCT/GB2007/004350は、式(I)：

【化1】



(I)

10

〔式中、

R¹およびR²は、それらが両方とも結合している炭素原子と一体となって7員脂肪族炭素環式環を形成し、それは場合によりハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシ、NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂およびC₁₋₆アルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてよく、該C₁₋₆アルキルは、場合によりハロゲンおよびヒドロキシルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてよく；

20

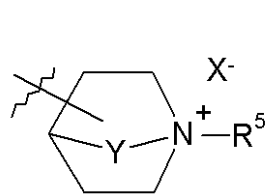
R³はフェニルまたは5～6員ヘテロアリール環であり、この各々は、場合によりハロゲン、シアノ、ニトロ、SH、S(O)₀₋₂R⁹、NR¹⁰R¹¹、S(O)₂NR¹²R¹³、C(O)NR¹⁴R¹⁵、C(O)₂R¹⁶、NR¹⁷S(O)₂R¹⁸、NR¹⁹C(O)R²⁰、NR²¹C(O)₂R²²、NR²³C(O)NR²⁴R²⁵、OR²⁶およびC₁₋₆アルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてよく、該C₁₋₆アルキルは場合によりハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシ、NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)およびN(C₁₋₆アルキル)₂から独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてよく；

30

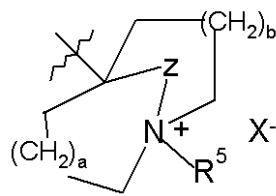
【0008】

R⁴は式(II)または(IIIa)または(IIIb)；

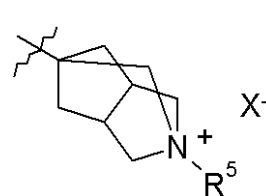
【化2】



(II),



(IIIa),



(IIIb)

40

の基であり、ここで、

Yは-CH₂-, -CH₂CH₂-または-CH₂CH₂CH₂-およびであり、環基(I)の置換基は3位または4位に存在してよく；

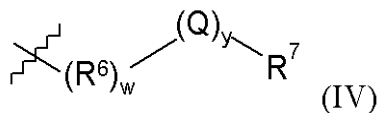
aは1または2であり；

bは1または2であり；

Zは-CH₂-であり；

R⁵は式(IV)

【化 3】



の基であり、ここで、

w は 0 または 1 であり；

R^6 は、場合によりハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)および $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよい C_{1-4} アルキレンであり；

w が 0 であるとき、 y は 0 であり； w が 1 であるとき、 y は 0 または 1 であり；

Q は O 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 、 NR^8 、 $-\text{CONR}^8-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^8-$ 、 $-\text{NR}^8\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^8\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{HC}=\text{CH}-$ またはエチニレンであり；

R^7 は環基 Cyc^1 または C_{1-4} アルキル基であり、該 C_{1-4} アルキル基は、場合によりハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、環基 Cyc^2 および $-\text{OCyc}^2$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよく；そして Q が O 、 NR^8 、 $-\text{CONR}^8-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^8-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{HC}=\text{CH}-$ またはエチニレンであるとき、 R^7 は、さらに水素であってよく；

【0009】

Cyc^1 および Cyc^2 は各々独立してアリール、ヘテロアリール、3～8員脂肪族炭素環式環または4～8員脂肪族ヘテロ環式環であり、この各々は、場合によりハロゲン、シアノ、ニトロ、 SH 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{17}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ 、 $\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 OR^{26} 、フェニルおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよく、該フェニルまたは C_{1-6} アルキルは、場合によりハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)および $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよく；

R^8 は水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^9 および R^{18} は各々独立して C_{1-6} アルキルであり、該 C_{1-6} アルキルは、場合によりハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)および $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよく；そして

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} は各々独立して水素または C_{1-6} アルキルであり、該 C_{1-6} アルキルは場合によりハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)および $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよい；または R^{10} と R^{11} 、 R^{12} と R^{13} 、 R^{14} と R^{15} または R^{24} と R^{25} のいずれかが、それらが両方とも結合している窒素原子と一体となって、4～8員脂肪族ヘテロ環式環を形成してよく、該ヘテロ環式環は、場合によりハロゲン、ヒドロキシルおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよく、該 C_{1-6} アルキルは、場合によりハロゲンおよびヒドロキシルから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよい；

そして、 X は一価または多価酸の薬学的に許容されるアニオンである]

の化合物に関する。

【発明の概要】

【0010】

10

20

30

40

50

発明の要約

本発明は、上記の我々の同時継続出願 P C T / G B 2 0 0 7 / 0 0 4 3 5 0 の範囲に入るが、具体的には開示されていない化合物を提供する。

【 0 0 1 1 】

それ故に、本発明は、次のものから成る群から選択される第 4 級アンモニウム種を含む化合物を提供する：

(R) - 1 - [(6 - メチル - ピリジン - 3 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン X ;

(R) - 1 - [(6 - メチル - ピラジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) - メチル] - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン X ;

(R) - 1 - (ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - イルカルバモイルメチル) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン X ;

(R) - 1 - (ピリダジン - 3 - イルカルバモイルメチル) - 3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン X ;

(R) - 1 - [(5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン X ;

(R) - 1 - [(3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン X ;

(R) - 1 - [(3 - フルオロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン X ;

(R) - 1 - [(5 - メチル - ピラジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン X ;

(R) - 1 - (ベンゾ [d] イソキサゾール - 3 - イルカルバモイルメチル) - 3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン X ;

(R) - 1 - (ピラジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン X ;

(R) - 3 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘプタンカルボニルオキシ] - 1 - (ピラジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン X ;

(R) - 3 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘプタンカルボニルオキシ] - 1 - (イソキサゾール - 3 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリジン - 4 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン X ;

(R) - 1 - [(5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン X ;

10

20

30

40

50

ン X ;

(R) - 1 - [(5 - メチル - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

【0012】

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリジン - 3 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 1 - [(2 - メチル - ピリジン - 4 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

10

(R) - 1 - フェニルカルバモイルメチル - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリミジン - 4 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 1 - [(2 - フルオロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 1 - [(2,3 - ジフルオロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 1 - [2 - (2,3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イル) - エチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

20

(R) - 1 - [2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - エチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリダジン - 4 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 1 - [(5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - [2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - エチル] - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

30

(R) - 1 - [(6 - メチル - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (o - トリルカルバモイル - メチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (2 - ピラジン - 2 - イル - エチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(S) - 1 - (3 - フェノキシ - プロピル) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 1 - {[2 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - エチルカルバモイル] - メチル} - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

40

(R) - 1 - [(3,5 - ジフルオロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 1 - [2 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - エチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 1 - (2 - フェネチルオキシ - エチル) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 1 - [(2,6 - ジフルオロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

50

(R) - 1 - [(メチル - フェニル - カルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロ
ヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

【0013】

(R) - 1 - [3 - (4 - シアノ - フェノキシ) - プロピル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘ
プタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 1 - [(2,5 - ジフルオロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル
- シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 1 - [2 - (4 - シアノ - ベンジルオキシ) - エチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロ
ヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - [(6 - トリフルオロ
メチル - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.
2]オクタン X ;

(R) - 1 - [(4 - メチル - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェ
ニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン
X ;

(R) - 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェ
ニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン
X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (p - トリルカルバ
モイル - メチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (m - トリルカルバ
モイル - メチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 1 - (オキサゾール - 2 - イルカルバモイルメチル) - 3 - (1 - フェニル - シクロ
ヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 1 - [(6 - メチル - ピリダジン - 3 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェ
ニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン
X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリミジン - 2 -
イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 1 - [(5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェ
ニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン
X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリミジン - 5 -
イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 1 - [(3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェ
ニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン
X ;

(R) - 1 - [(3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェ
ニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン
X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - {2 - [(ピラジン -
2 - カルボニル) - アミノ] - エチル} - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - ([1,2,4]チアジ
アゾール - 5 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン
X ;

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - {3 - [(ピリジン -
2 - カルボニル) - アミノ] - プロピル} - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン X
;

(R) - 1 - [(2 - メチル - ピリミジン - 4 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェ
ニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタン

10

20

30

40

50

ンX；

(R) - 1 - [(6 - メチル - ピリミジン - 4 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンX；

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - {2 - [(ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - エチル} - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンX；
および

(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (3 - ピリジン - 4 - イル - プロピル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンX；

(式中、Xは一価または多価酸の薬学的に許容されるアニオンである)。

10

【0014】

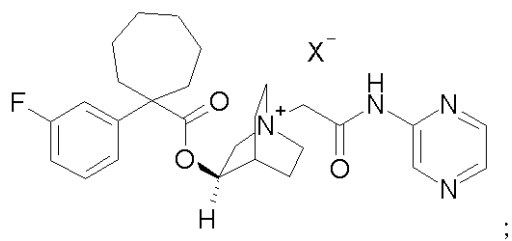
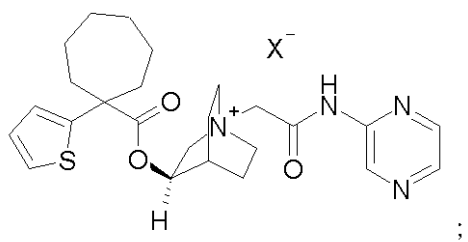
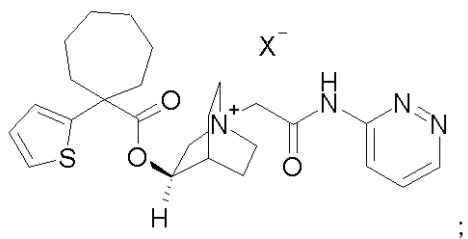
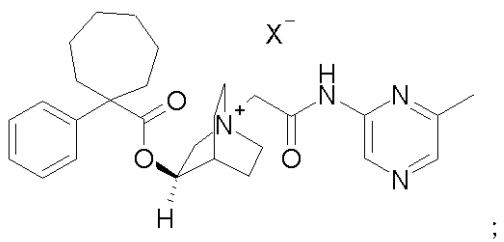
上記式(I)の化合物、および本発明の化合物は、第4級窒素原子の正電荷と結合するアニオンXを含む。アニオンXは、任意の一価または多価(例えば二価)酸の薬学的に許容されるアニオンであり得る。本発明の一態様において、Xは鉱酸のアニオン、例えばクロライド、ブロマイド、アイオダイド、スルフェート、ニトレートまたはホスフェート；または適当な有機酸のアニオン、例えばアセテート、マレエート、フマレート、シトレート、オキサレート、スクシネート、タートレート、メタンスルホネート、p - トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、ナパジシレート(ナフタレン - 1, 5 - ジスルホネート)(例えばヘミナパジシレート)、2, 5 - ジクロロベンゼンスルホネート、1 - ヒドロキシナフタレン - 2 - スルホネートまたはキシナフォエート(1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエー

20

【0015】

本発明によって、次のものから成る群から選択される化合物も提供される：

【化 4】

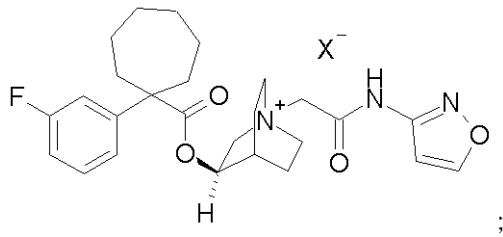


10

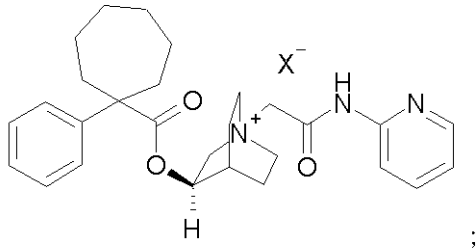
20

30

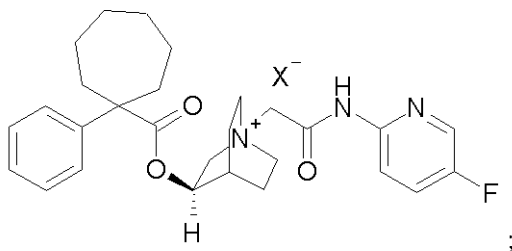
【化 5】



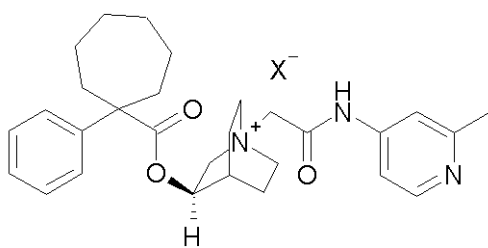
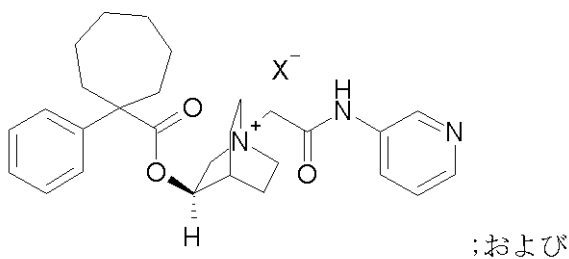
10



20



30



(式中、X は一価または多価酸の薬学的に許容されるアニオンである)。

40

【0016】

ある種の本発明の化合物は溶媒和された、例えば水和された、ならびに溶媒和されていない形態で存在し得ることは理解されよう。本発明は、すべてのかかる溶媒和された形態を包含すると理解されるべきである。ある種の本発明の化合物は互変異性体として存在し得る。互変異性体およびその混合物も本発明の一局面を構成する。

【0017】

本発明の化合物は有益な医薬特性を示す。例えば、本発明の化合物はムスカリン受容体、特にムスカリン M_3 受容体のアンタゴニストとしての活性を示す。さらに、本化合物はまた望む血漿タンパク質結合特性も示す。血漿タンパク質結合は、化合物が有し得る何らかの全身副作用の影響を軽減できるため、吸入により投与する化合物で有益な特性であり

50

得る。

【0018】

本発明の化合物は医薬として、特にムスカリン受容体(M1、M2、およびM3)アンタゴニスト、特にM3アンタゴニストを含む抗コリン作動剤としての活性を有する。本化合物により処置し得る疾患および状態は次のものを含む：

1. 呼吸器：以下を含む気道の閉塞性疾患：間欠性および持続性両方の、ならびに全ての重症度の、気管支性、アレルギー性、内因性、外因性、運動誘発性、薬物誘発性(アスピリンおよびNSAID誘発性を含む)、および塵埃誘発性喘息、ならびに気道過敏反応の他の原因を含む喘息；慢性閉塞性肺疾患(COPD)；感染性および好酸球増加性気管支炎を含む、気管支炎；気腫；気管支拡張症；嚢胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；過敏性肺炎；原因不明線維化肺炎、特発性線維化肺炎、特発性間質性肺炎、抗悪性腫瘍治療の合併症としての線維症ならびに結核およびアスペルギルス症ならびに他の真菌感染症を含む、慢性感染を含む、肺線維症；肺移植の合併症；肺血管系の脈管炎性および血栓性障害、ならびに肺高血圧；気道の炎症性のおよび分泌性の異常に関連する慢性咳嗽、ならびに医原性咳嗽の処置を含む鎮咳活性；薬物性鼻炎を含む急性のおよび慢性の鼻炎、ならびに血管運動神経性鼻炎；神経性鼻炎(枯草熱)を含む通年性および季節性アレルギー性鼻炎；鼻のポリープ症；感冒を含む急性ウイルス感染症、および呼吸器合胞体ウイルス、インフルエンザウイルス、コロナウイルス(SARSを含む)もしくはアデノウイルスによる感染症；

10

【0019】

2. 骨および関節：原発性および、例えば、先天的股関節異形成症に二次性両方の、骨関節症/骨関節症と関連する、またはそれらを含む関節炎(arthritides)；頸部および腰部脊椎炎、および背下部および頸部痛；リウマチ性関節炎およびスチル病；強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎および未分化脊椎関節症(spondylarthropathy)を含む血清反応陰性脊椎関節症；敗血症性関節炎および他の感染関連関節症(arthropathies)および骨障害、例えばボット病およびボンセ病を含む結核；尿酸塩痛風、ピロリン酸カルシウム沈着疾患、およびカルシウムアパタイト関連腱、滑液包および滑膜炎を含む急性および慢性結晶誘発滑膜炎；ベーチェット病；原発性および二次性シェーグレン症候群；全身性硬化症および限局型強皮症；全身性エリテマトーデス、混合型結合組織疾患、および未分化結合組織疾患；皮膚筋炎および多発性筋炎を含む炎症性ミオパシー；リウマチ性多発筋痛症；いかなる関節分布であれ特発性炎症性関節炎(arthritides)を含む若年性関節炎および関連症候群、およびリウマチ熱およびその全身合併症；巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、チャーク・ストラウス症候群、結節性多発性動脈炎、顕微鏡的多発動脈炎、およびウイルス感染、過敏症反応、クリオグロブリン、およびパラプロテインと関連する脈管炎を含む、脈管炎；背下部痛；家族性地中海熱、マックル・ウェルズ症候群、および家族性アイルランド熱(Familial Hibernian Fever)、キクチ病；薬剤誘発性関節痛(arthralgias)、腱炎(tendonitis)、およびミオパシー；

20

30

【0020】

3. 傷害[例えば運動傷害]または疾患による筋骨格障害の疼痛および結合組織リモデリング：関節炎(arthritides)(例えばリウマチ性関節炎、骨関節症、痛風または結晶性関節症)、他の関節疾患(例えば椎間板変性または側頭下顎関節変性)、骨リモデリング疾患(例えば骨粗鬆症、ページェット病または骨壊死)、多発性軟骨炎、強皮症、混合型結合組織障害、脊椎関節症または歯周疾患(例えば歯周炎)；

40

【0021】

4. 皮膚：乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎または他の湿疹性皮膚炎、および遅延型過敏症反応；植物性および光皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、毒性紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型禿頭、スウィート症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、多形性紅斑；感染性および非感染性両方の蜂巣炎；脂肪織炎；皮膚リンパ腫、非黒色腫性皮膚癌および他の

50

形成異常性病変；固定薬疹を含む薬物誘発性障害；

【 0 0 2 2 】

5. 眼：眼瞼炎；通年性および春季アレルギー性結膜炎を含む、結膜炎；虹彩炎；前部および後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；自己免疫性；網膜に影響する変性または炎症性障害；交感神経性眼炎を含む眼炎；サルコイドーシス；ウイルス性、真菌性、および細菌性を含む感染症；

【 0 0 2 3 】

6. 胃腸管：舌炎、歯肉炎、歯周炎；逆流性を含む食道炎；好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、直腸炎、肛門掻痒症；セリアック病、過敏性腸症候群、および腸から離れて作用し得る食物関連アレルギー（例えば偏頭痛、鼻炎または湿疹）を含む大腸炎；

【 0 0 2 4 】

7. 腹部：自己免疫性、アルコール性およびウイルス性を含む肝炎；肝臓の線維症および硬変；胆嚢炎；急性および慢性両方の膵炎；

【 0 0 2 5 】

8. 尿生殖器：間質性および糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；急性および慢性（間質性）膀胱炎およびハンナー潰瘍を含む膀胱炎；急性および慢性尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎、卵巣炎および卵管炎；外陰部炎症；ペイロニー病；勃起不全（男女両方）；

【 0 0 2 6 】

9. 同種移植片拒絶反応：例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚もしくは網膜の移植後または輸血後の急性のおよび慢性の移植拒絶；または慢性移植片対宿主病；

【 0 0 2 7 】

10. CNS：アルツハイマー病およびCJDおよびnvCJDを含む他の認知症になる障害；アミロイド症；多発性硬化症および他の脱髄症候群；脳アテローム性動脈硬化症および脈管炎；側頭動脈炎；重症筋無力症；内臓痛、頭痛、偏頭痛、三叉神経痛、非定型顔面痛、関節および骨疼痛、癌および腫瘍侵襲に起因する疼痛、糖尿病性、ヘルペス後、およびHIV関連ニューロパシーを含む神経障害性疼痛症候群を含む、急性および慢性疼痛（中枢または末梢起源いずれかの急性、間欠性または持続性の）；神経サルコイドーシス；悪性、感染性または自己免疫性過程の中核および末梢神経系合併症；

【 0 0 2 8 】

11. 橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、真性糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質抗体症候群を含む他の自己免疫およびアレルギー性障害；

【 0 0 2 9 】

12. 炎症性または免疫学的要素を伴う他の障害；後天性免疫不全症候群(AIDS)、ハンセン病、セザリー症候群、および新生物随伴症候群を含む；

【 0 0 3 0 】

13. 心血管：冠血管および末梢循環に影響するアテローム性動脈硬化症；心膜炎；心筋サルコイドを含む、心筋炎、炎症性および自己免疫心筋症；虚血再灌流傷害；感染性（例えば梅毒性）を含む、心内膜炎、弁膜炎、および大動脈炎；脈管炎；深部静脈血栓症および静脈瘤の合併症を含む、静脈炎および血栓症を含む、近位および末梢静脈の障害；

【 0 0 3 1 】

14. 腫瘍学：前立腺、乳、肺、卵巣、膵臓、腸および結腸、胃、皮膚および脳腫瘍および骨髄（白血病を含む）およびリンパ増殖系に影響する悪性腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキンリンパ腫を含む、一般的な癌の処置；転移および腫瘍再発、および新生物随伴症候群の予防および処置を含む；および、

【 0 0 3 2 】

15. 胃腸管：セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、判定不能大腸炎、過敏性腸障害、過敏性腸症候群、非炎症性下痢、腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー、例えば、偏頭痛、鼻炎および湿

10

20

30

40

50

疹。

【 0 0 3 3 】

従って、本発明は、さらに、治療に使用するための、前記で定義した本発明の化合物を提供する。

【 0 0 3 4 】

他の局面において、本発明は、治療に使用するための医薬の製造における、前記で定義した本発明の化合物の使用を提供する。

【 0 0 3 5 】

本明細書の文脈で、用語“治療”は、異なる具体的な指示がない限り、“予防”も含む。用語“治療的”および“治療的に”もこれに従い解釈すべきである。

10

【 0 0 3 6 】

本発明のさらなる局面は、疾患を有する、またはリスクのある哺乳動物における疾患状態の処置または予防方法であって、かかる処置を必要とする哺乳動物に治療有効量の前記で定義した本発明の化合物を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 3 7 】

本発明はまた、慢性閉塞性肺疾患(COPD)(例えば不可逆性COPD)の処置のための前記で定義した本発明の化合物を提供する。

【 0 0 3 8 】

本発明はまた、喘息の処置のための前記で定義した本発明の化合物を提供する。

【 0 0 3 9 】

本発明はまた、慢性閉塞性肺疾患(COPD)(例えば不可逆性COPD)のための、前記で定義した本発明の化合物の使用を提供する。

20

【 0 0 4 0 】

本発明はまた、喘息の処置のための、前記で定義した本発明の化合物の使用を提供する。

【 0 0 4 1 】

本発明はまた、慢性閉塞性肺疾患(COPD)(例えば不可逆性COPD)の処置用医薬の製造における、前記で定義した本発明の化合物の使用も提供する。

【 0 0 4 2 】

本発明はまた、喘息の処置用医薬の製造における、前記で定義した本発明の化合物の使用も提供する。

30

【 0 0 4 3 】

本発明は、さらに温血動物、例えばヒトにおける慢性閉塞性肺疾患(COPD)(例えば不可逆性COPD)の処置方法であって、かかる処置を必要とする哺乳動物に有効量の前記で定義した本発明の化合物を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 4 4 】

本発明は、さらに温血動物、例えばヒトにおける喘息の処置方法であって、かかる処置を必要とする哺乳動物に有効量の前記で定義した本発明の化合物を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 4 5 】

ヒトのような温血動物の治療的処置に本発明の化合物を使用するために、該成分は、通常、標準的薬務に従い医薬組成物に製剤される。

40

【 0 0 4 6 】

それ故、他の局面において、本発明は、前記で定義の本発明の化合物および薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含む、医薬組成物を提供する。さらなる局面において、本発明は、活性成分と薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を混合することを含む、該組成物の製造方法を提供する。投与形態によって、本医薬組成物は、例えば、0.05 ~ 99% w(重量パーセント)、例えば0.05 ~ 80% w、例えば0.10 ~ 70% w、例えば0.10 ~ 50% wの活性成分を含み、全ての重量パーセントは総組成物に基づく。

50

【0047】

本発明の医薬組成物は、処置が望まれる疾患状態のために標準的な方法で、例えば局所(例えば肺および/または気道または皮膚)、経口、直腸または非経腸投与により投与してよい。これらの目的のために、本発明の化合物は、当分野で既知の手段により、例えば、エアロゾル、乾燥粉末製剤、錠剤、カプセル、シロップ、粉末、顆粒、水性または油性溶液または懸濁液、(脂質)エマルジョン、分散性粉末、坐薬、軟膏、クリーム、液滴および滅菌注射可能水性または油性溶液または懸濁液の形に製剤し得る。

【0048】

適当な本発明の医薬組成物は、0.1mg~1gの活性成分を含む、単位投与形、例えば錠剤またはカプセル剤の、経口投与に適当なものである。

10

【0049】

他の局面において、本発明の医薬組成物は、静脈内、皮下または筋肉内注射に適当なものである。各患者は、例えば、 0.01mgkg^{-1} ~ 100mgkg^{-1} 、例えば 0.1mgkg^{-1} ~ 20mgkg^{-1} の本発明の化合物の静脈内、皮下または筋肉内投与量を受けてよく、本組成物は1日1~4回投与する。静脈内、皮下および筋肉内投与量は、ボラス注射の手段で与えてよい。あるいは、静脈内投与量を、一定時間にわたる連続輸液により与えてよい。あるいは、各患者は、非経腸投与量とおおよそ当量の1日経口投与量を受け、本組成物は1日1~4回投与する。

【0050】

他の適当な本発明の医薬組成物は、吸入投与に適するものであり、吸入は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)または喘息のような呼吸器疾患を処置するとき、本発明の化合物の特に有用な投与方法である。吸入により投与するとき、本発明の化合物は μg 範囲、例えば0.1~500 μg 、0.1~50 μg 、0.1~40 μg 、0.1~30 μg 、0.1~20 μg 、0.1~10 μg 、5~10 μg 、5~50 μg 、5~40 μg 、5~30 μg 、5~20 μg 、5~10 μg 、10~50 μg 、10~40 μg 、10~30 μg 、または10~20 μg の活性成分の投与量で有効に使用し得る。

20

【0051】

本発明の一つの態様において、吸入投与用に製剤された、前記で定義の本発明の化合物を薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物が提供される。

30

【0052】

吸入により投与するとき、定量吸入器を、適当な噴射剤中に、エタノール、界面活性剤、平滑剤または安定化剤のようなさらなる賦形剤を伴い、または伴わず分散されている、活性成分の投与に使用してよい。適当な噴射剤は、炭化水素、クロロフルオロカーボンおよびヒドロフルオロアルカン(例えばヘプタフルオロアルカン)噴射剤、またはそのような噴射剤の混合物である。好ましい噴射剤は、P134aおよびP227であり、その各々は単独で、または他の噴射剤および/または界面活性剤および/または他の賦形剤と組み合わせ使用してよい。噴霧可能水性懸濁液または、好ましくは、溶液も、適当なpHおよび/または調整を伴い、または伴わず、単位投与量または多回投与量製剤として用いてよい。

40

【0053】

乾燥粉末吸入器は、単独で、または薬学的に許容される担体と組み合わせた活性成分の投与に使用してよく、後者の場合、粉碎された粉末として、または、秩序(ordered)混合物としてである。乾燥粉末吸入器は1回投与量または多回投与量であってよく、乾燥粉末または粉末含有カプセルを利用し得る。

【0054】

定量吸入器、ネブライザーおよび乾燥粉末吸入器は既知であり、種々のそのような装置が利用可能である。

【0055】

本発明は、さらに、記載の状態の1種以上の処置のために、本発明の化合物もしくは本

50

発明の化合物を含む医薬組成物または製剤を、他の１種または複数種の治療剤と同時にまたは連続して、または、組み合わせ製剤として投与することを含む、組み合わせ治療に関する。

【 0 0 5 6 】

特に、リウマチ性関節炎、骨関節症、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、乾癬、および炎症性腸疾患のような(しかしこれに限定されない)炎症性疾患の処置のために、本発明の化合物を以下の薬剤と組み合わせ得る。

【 0 0 5 7 】

局所適用であれ全身適用であれ非選択的シクロオキシゲナーゼCOX - 1 / COX - 2 阻害剤(例えばピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸、例えばナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェン、フェナメート、例えばメフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、アザプロパゾン、ピラゾロン、例えばフェニルブタゾン、サリチレート、例えばアスピリン)を含む非ステロイド性抗炎症剤(以後NSAID)；選択的COX - 2 阻害剤(例えばメロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ(lumaprocoxib)、パレコキシブおよびエトリコキシブ)；シクロオキシゲナーゼ阻害性一酸化窒素ドナー(CINOD)；グルココルチコステロイド(局所、経口、筋肉内、静脈内、または関節内経路のいずれで投与するものであれ)；メトトレキサート；レフルノミド；ヒドロキシクロロキン；d - ペニシラミン；オーラノフィンまたは他の非経腸または経口金製剤；鎮痛剤；ジアセレイン；関節内治療、例えばヒアルロン酸誘導体；および栄養補助食品、例えばグルコサミン。

【 0 0 5 8 】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、アルファ - 、ベータ - 、およびガンマ - インターフェロン；インシュリン様増殖因子I型(IGF - 1)；インターロイキン(IL)1 ~ 17を含むIL、およびインターロイキンアンタゴニストまたはアナキンラのような阻害剤；腫瘍壊死因子アルファ(TNF -)阻害剤、例えば抗TNFモノクローナル抗体(例えばインフリキシマブ；アダリムマブ、およびCDP - 870)および免疫グロブリン分子(例えばエタネルセプト)を含むTNF受容体アンタゴニストならびに低分子量剤、例えばペントキシフィリンを含むサイトカインもしくはサイトカイン機能のアゴニストまたはアンタゴニスト(サイトカインシグナル伝達経路に作用するもの、例えばSOCSシステムのモジュレーター)の組み合わせに関する。

【 0 0 5 9 】

加えて、本発明は、本発明の化合物と、Bリンパ球(例えばCD20(リツキシマブ)、MRA-aIL16RおよびTリンパ球、CTLA4-Ig、HuMax 11-15)を標的とするモノクローナル抗体の組み合わせに関する。

【 0 0 6 0 】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、ケモカイン受容体機能のモジュレーター、例えばCCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10およびCCR11(C - Cファミリーについて)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4およびCXCR5(C - X - Cファミリーについて)およびC - X₃ - CファミリーについてCX₃CR1のアンタゴニストの組み合わせに関する。

【 0 0 6 1 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、ドキシサイクリンのような薬剤を含む、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)阻害剤、すなわち、ストロメライシン、コラゲナーゼ、およびゼラチナーゼ、ならびにアグリカナーゼ；とりわけコラゲナーゼ - 1(MMP - 1)、コラゲナーゼ - 2(MMP - 8)、コラゲナーゼ - 3(MMP - 13)、ストロメライシン - 1(MMP - 3)、ストロメライシン - 2(MMP - 10)、およびストロメライシン - 3(MMP - 11)およびMMP - 9およびMMP - 12の組み合わせに関する。

【 0 0 6 2 】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、ロイコトリエン生合成阻害剤、5 - リボキ

シゲナーゼ(5-L O)阻害剤または5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(F L A P)アンタゴニスト、例えば；ジロートン；ABT-761；フェンレウトン；テボキサリン；Abbott-79175；Abbott-85761；N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミド；2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾン；メトキシテトラヒドロピラン、例えばZeneca ZD-2138；化合物SB-210661；ピリジニル置換2-シアノナフタレン化合物、例えばL-739,010；2-シアノキノリン化合物、例えばL-746,530；またはインドールまたはキノリン化合物、例えばMK-591、MK-886、およびBAY x 1005の組み合わせに関する。

【0063】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、フェノチアジン-3-1s、例えばL-651,392；アミジノ化合物、例えばCGS-25019c；ベンゾキサリアミン、例えばオンタゾラスト；ベンゼンカルボキシミドアミド、例えばBIIL 284/260；および化合物、例えばザフィルカスト、アブルカスト(ablukast)、モンテルカスト、プラナルカスト、ベルルカスト(verluka st)(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(CGP 45715A)、およびBAY x 7195から成る群から選択される、ロイコトリエン(L T)B 4、L T C 4、L T D 4、およびL T E 4の受容体アンタゴニストの組み合わせに関する。

10

【0064】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、ホスホジエステラーゼ(P D E)阻害剤、例えばテオフィリンおよびアミノフィリンを含むメチルキサントニン；アイソフォームP D E 4 D阻害剤を含むP D E 4阻害剤またはP D E 5阻害剤を含む、選択的P D Eアイソザイム阻害剤の組み合わせに関する。

20

【0065】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、経口的、局所的または非経腸的に適用される；ヒスタミン1型受容体アンタゴニスト、例えばセチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アクリバステイン、テルフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、レボカバステイン、クロルフェニラミン、プロメタジン、シクリジン、またはミゾラスチンの組み合わせに関する。

【0066】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、プロトンポンプ阻害剤(例えばオメプラゾール)または胃保護性ヒスタミン2型受容体アンタゴニストの組み合わせに関する。

【0067】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、ヒスタミン4型受容体のアンタゴニストの組み合わせに関する。

30

【0068】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、アルファ-1/アルファ-2アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮交感神経刺激剤、例えばプロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、ナファゾリンヒドロクロライド、オキシメタゾリンヒドロクロライド、テトラヒドロゾリンヒドロクロライド、キシロメタゾリンヒドロクロライド、トラマゾリンヒドロクロライドまたはエチルノルエピネフリンヒドロクロライドの組み合わせに関する。

【0069】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、ベータ-アドレナリン受容体アゴニスト(ベータ受容体サブタイプ1-4を含む)、例えばイソプレナリン、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、ビトルテロールメシレート、ビルブテロール、またはインダカテロールまたはそのキラルエナンチオマーの組み合わせに関する。

40

【0070】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、クロモン、例えばクロモグリク酸ナトリウムまたはネドクロミルナトリウムの組み合わせに関する。

【0071】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、グルココルチコイド、例えばフルニソリド

50

、トリアムシノロンアセトニド、ニプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドまたはフロ酸モメタゾンの組み合わせに関する。

【 0 0 7 2 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、核ホルモン受容体を調節する薬剤、例えば P P A R の組み合わせに関する。

【 0 0 7 3 】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、免疫グロブリン(I g)またはI g 製剤またはアンタゴニストまたはI g 機能を調節する抗体、例えば抗I g E (例えばオマリズマブ)の組み合わせに関する。

【 0 0 7 4 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、他の全身的または局所的に適用される抗炎症剤、例えばサリドマイドまたはその誘導体、レチノイド、ジトラノールまたはカルシポトリオールとの組み合わせに関する。

【 0 0 7 5 】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、アミノサリチレートおよびスルファピリジン、例えばスルファサラジン、メサラジン、バルサラジド、およびオルサラジン；および免疫調節剤、例えばチオプリン、およびコルチコステロイド、例えばブデソニドの組み合わせとの組み合わせに関する。

【 0 0 7 6 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、抗細菌剤、例えばペニシリン誘導体、テトラサイクリン、マクロライド、ベータ - ラクタム、フルオロキノロン、メトロニダゾール、吸入アミノグリコシド；アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン、ザナミビル(zanamavir) およびオセルタミビル(oseltamavir)を含む抗ウイルス剤；プロテアーゼ阻害剤、例えばインジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、およびサキナビル；ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、例えばジダノシン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタピンまたはジドブジン；または非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、例えばネビラピンまたはエファビレンツの組み合わせに関する。

【 0 0 7 7 】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、心血管剤、例えばカルシウムチャネルブロッカー、ベータ - アドレナリン受容体ブロッカー、アンギオテンシン変換酵素(A C E)阻害剤、アンギオテンシン - 2 受容体アンタゴニスト；脂質低下剤、例えばスタチンまたはフィブラート；血液細胞形態学のモジュレーター、例えばベントキシフィリン；血栓溶解、または抗凝血剤、例えば血小板凝集阻害剤の組み合わせに関する。

【 0 0 7 8 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、C N S 剤、例えば抗鬱剤(例えばセルトラリン)、抗パーキンソン剤(例えばデプレニル、L - ドーパ、ロピニロール、プラミペキソール、M A O B 阻害剤、例えばセレギリン(selegine)およびラサギリン、c o m P 阻害剤、例えばタスマール、A - 2 阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、N M D A アンタゴニスト、ニコチンアゴニスト、ドーパミンアゴニストまたは神経型一酸化窒素合成酵素の阻害剤)、または抗アルツハイマー剤、例えばドネペジル、リバスチグミン、タクリン、C O X - 2 阻害剤、プロペントフィリンまたはメトリホナートの組み合わせに関する。

【 0 0 7 9 】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、急性または慢性疼痛処置剤、例えば中枢性にまたは末梢性に作用する鎮痛剤(例えばオピオイドまたはその誘導体)、カルバマゼピン、フェニトイン、バロプロ酸ナトリウム、アミトリプチリン(amitryptiline)または他の抗鬱剤、パラセタモール、または非ステロイド性抗炎症剤の組み合わせに関する。

【 0 0 8 0 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、非経腸的または局所的に適用される(吸入を含む)局所麻酔剤、例えばリグノカインまたはその誘導体の組み合わせに関する。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 1 】

本発明の化合物はまた、ホルモン剤、例えばラロキシフェン、またはビホスホネート、例えばアレンドロネートを含む、抗骨粗鬆症剤と組み合わせても使用できる。

【 0 0 8 2 】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と：(i)トリプターゼ阻害剤；(ii)血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト；(iii)インターロイキン変換酵素(ICE)阻害剤；(iv)IMP DH阻害剤；(v)VLA-4アンタゴニストを含む接着分子阻害剤；(vi)カテプシン；(vii)キナーゼ阻害剤、例えばチロシンキナーゼ(例えばBtk、Itk、Jak3またはMAP、例えばゲフィチニブまたはメシル酸イマチニブ)、セリン/スレオニンキナーゼ(例えばMAPキナーゼ阻害剤、例えばp38、JNK、タンパク質キナーゼA、BまたはC、またはIKK)、または細胞サイクルに關与するキナーゼ(例えばサイクリン依存性キナーゼ)の阻害剤；(viii)グルコース-6リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤；(ix)キニン-B1.-またはB2.-受容体アンタゴニスト；(x)抗痛風剤、例えばコルヒチン；(xi)キサンチンオキシダーゼ阻害剤、例えばアロプリノール；(xii)尿酸排泄促進剤、例えばプロベネシド、スルフィンピラゾンまたはベンズブロマロン；(xiii)成長ホルモン分泌促進物質；(xiv)トランスフォーミング増殖因子(TGF)；(xv)血小板由来増殖因子(PDGF)；(xvi)線維芽細胞増殖因子、例えば塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)；(xvii)顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)；(xviii)カプサイシンクリーム；(xix)タキキニンNK1またはNK3受容体アンタゴニスト、例えばNK1-608C、SB-233412(タルネタント)またはD-4418；(xx)エラスターゼ阻害剤、例えばUT-77またはZD-0892；(xxi)TNF-アルファ変換酵素阻害剤(TACE)；(xxii)誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)阻害剤；(xxiii)TH2細胞上に発現される化学誘引物質受容体相同分子(例えばCRTH2アンタゴニスト)；(xxiv)P38阻害剤；(xxv)トール様受容体(TLR)の機能を調節する薬剤、(xxvi)プリン作動性受容体の機能を調節する薬剤、例えばP2X7；または(xxvii)転写因子活性化阻害剤、例えばNFkB、API、またはSTATSの組み合わせに関する。

【 0 0 8 3 】

本発明の化合物は癌の治療のための既存の治療剤と組み合わせても使用でき、例えば適当な薬剤は次のものを含む：

(i)内科的腫瘍学で使用されている、抗増殖性/抗新生物剤またはその組み合わせ、例えばアルキル化剤(例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、窒素マスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファンまたはニトロソウレア)；代謝拮抗剤(例えば葉酸代謝拮抗剤、例えばフルオロピリミジン、例えば5-フルオロウラシルまたはテガフル、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレア、ゲムシタピンまたはパクリタキセル)；抗腫瘍抗生物質(例えばアントラサイクリン、例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシンまたはミトラマイシン)；有糸分裂阻害剤(例えばピンカアルカロイド、例えばピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシンまたはビノレルビン、またはタキソイド、例えばタキソールまたはタキソテル)；またはトポイソメラーゼ阻害剤(例えばエピポドフィロトキシン、例えばエトポシド、テニポシド、アムサクリン、トポテカンまたはカンプトテシン)；

(ii)細胞増殖抑制剤、例えば抗エストロゲン(例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェンまたはヨードキシフェン)、エストロゲン受容体下方調節剤(例えばフルベストラント)、抗アンドロゲン(例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミドまたはシプロテロンアセテート)、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト(例えばゴセレリン、ロイプロレリンまたはブセレリン)、プロゲステロゲン(例えばメゲストロールアセテート)、アロマターゼ阻害剤(例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールまたはエキセメスタンのような)または5-レダクターゼ阻害剤、例えばフィナステリド；

(iii)癌細胞侵襲を阻害する薬剤(例えばメタロプロテイナーゼ阻害剤、例えばマリマスタ

ットまたはウロキナーゼプラスミノージェンアクティベーター受容体機能の阻害剤) ;
 (iv) 増殖因子機能阻害剤、例えば：増殖因子抗体(例えば抗 e r b b 2 抗体トラスツマブ、または抗 e r b b 1 抗体セツキシマブ[C 2 2 5])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤またはセリン / スレオニンキナーゼ阻害剤、上皮細胞増殖因子ファミリー阻害剤(例えば E G F R ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えば N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリノプロボキシ) キナゾリン - 4 - アミン(ゲフィチニブ、AZD1839)、N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - アミン(エルロチニブ、OSI-774)または 6 - アクリルアミド - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) キナゾリン - 4 - アミン(CI 1033))、血小板由来増殖因子ファミリー阻害剤、または肝細胞増殖因子ファミリー阻害剤 ;

【 0 0 8 4 】

(v) 抗血管新生剤、例えば血管内皮細胞増殖因子の作用を阻止するもの(例えば抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベパシズマブ、W O 9 7 / 2 2 5 9 6、W O 9 7 / 3 0 0 3 5、W O 9 7 / 3 2 8 5 6 または W O 9 8 / 1 3 3 5 4 に開示の化合物)、または他の機構により働く化合物(例えばリノミド(linomide)、インテグリン $\alpha_v \beta_3$ 機能またはアンジオスタチンの阻害剤) ;

(vi) 血管傷害剤、例えばコンプレタスタチン A 4、または W O 9 9 / 0 2 1 6 6、W O 0 0 / 4 0 5 2 9、W O 0 0 / 4 1 6 6 9、W O 0 1 / 9 2 2 2 4、W O 0 2 / 0 4 4 3 4 または W O 0 2 / 0 8 2 1 3 に開示の化合物 ;

(vii) アンチセンス治療に使用する薬剤、例えば上記の標的の一つに指向するもの、例えば ISIS 2503、抗 r a s アンチセンス ;

(viii) 遺伝子治療アプローチ、例えば異常遺伝子、例えば異常 p 5 3 または異常 B R C A 1 または B R C A 2 を置換するためのアプローチ、G D E P T (遺伝子指向酵素プロドラッグ治療)アプローチ、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロレダクターゼ酵素を使用するものおよび化学療法または放射線療法に対する患者耐容性を増加させるアプローチ、例えば多剤耐性遺伝子治療 ; または

(ix) 免疫治療アプローチ、例えば患者腫瘍細胞の免疫原性を高めるエキソピボおよびインピボアプローチ、例えば、サイトカイン、例えばインターロイキン 2、インターロイキン 4 または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子でのトランスフェクション、T 細胞アネルギーを低下させるアプローチ、トランスフェクト免疫細胞、例えばサイトカイントランスフェクト樹状細胞を使用するアプローチ、サイトカイントランスフェクト腫瘍細胞株を使用するアプローチおよび抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチ。

【 0 0 8 5 】

さらなる態様において、本発明は、上記の通りの本発明の化合物である第一活性成分、および : -

- ・ ホスホジエステラーゼ阻害剤
- ・ α_2 アドレナリン受容体アゴニスト
- ・ ケモカイン受容体機能のモジュレーター
- ・ キナーゼ機能の阻害剤
- ・ プロテアーゼ阻害剤
- ・ ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニストおよび
- ・ 非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト

から選択される、少なくとも 1 個のさらなる活性成分を組み合わせる含む、医薬品を提供する。

【 0 0 8 6 】

この態様の医薬品は、例えば、第一およびさらなる活性成分を混合して含む、医薬組成物であり得る。あるいは、本医薬品は、例えば、第一およびさらなる活性成分を、それを必要とする患者に同時に、連続的にまたは別々に投与するのに適当な別々の医薬製剤で含む得る。

この態様の医薬品は、呼吸器疾患、例えば喘息、COPDまたは鼻炎の処置に特に有用である。

【0087】

この態様の医薬品に使用し得るホスホジエステラーゼ阻害剤は、PDE4阻害剤、例えばアイソフォームPDE4Dの阻害剤、PDE3阻害剤およびPDE5阻害剤を含む。例は、化合物

(Z)-3-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-2-[4-(2-インダニルオキシ-5-メトキシ-2-ピリジル)プロペンニトリル、
N-[9-アミノ-4-オキソ-1-フェニル-3,4,6,7-テトラヒドロピロロ[3,2,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-3(R)-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(CI-1044)

10

3-(ベンジルオキシ)-1-(4-フルオロベンジル)-N-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド、
(1S-exo)-5-[3-(ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルオキシ)-4-メトキシフェニル]テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(アチゾラム)、
N-(3,5,ジクロロ-4-ピリジニル)-2-[1-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシ-1H-インドール-3-イル]-2-オキソアセトアミド(AWD-12-281)、

-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-プロパンアミド(CDC-801)、
N-[9-メチル-4-オキソ-1-フェニル-3,4,6,7-テトラヒドロピロロ[3,2,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-3(R)-イル]ピリジン-4-カルボキサミド(CI-1018)、

20

cis-[4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸(シロミラスト)
8-アミノ-1,3-ビス(シクロプロピルメチル)キサンチン(シパムフィリン(cipamfylline))

N-(2,5-ジクロロ-3-ピリジニル)-8-メトキシ-5-キノリンカルボキサミド(D-4418)、

5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-イミノチアゾリジン-4-オン(Darbufelone)、

30

2-メチル-1-[2-(1-メチルエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-1-プロパノン(イブジラスト)、
メタンスルホン酸2-(2,4-ジクロロフェニルカルボニル)-3-ウレイドベンゾフラン-6-イル(リリミラスト(Lirimilast))、

(-)-(R)-5-(4-メトキシ-3-プロポキシフェニル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オン(メソプラム(mesopram))、

(-)-cis-9-エトキシ-8-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-6-(4-ジイソプロピルアミノカルボニルフェニル)-ベンゾ[c][1,6]ナフチリジン(プマフェントリン(Pumafentrine))、

3-(シクロプロピルメトキシ)-N-(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)-4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミド(ロフルミラスト)、
ロフルミラストのN-オキシド、

40

5,6-ジエトキシベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸(Tibenelast)

2,3,6,7-テトラヒドロ-2-(メシチルイミノ)-9,10-ジメトキシ-3-メチル-4H-ピリミド[6,1-a]イソキノリン-4-オン(trequinsin)および

3-[[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-メチル]-N-エチル-8-(1-メチルエチル)-3H-プリン-6-アミン(V-11294A)

を含む。

【0088】

この態様の医薬品において使用し得る₂-アドレナリン受容体アゴニストは、メタブ

50

ロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール(例えば硫酸塩として)、フォルモテロール(例えばフマル酸塩として)、サルメテロール(例えばキシナホ酸塩として)、テルブタリン、オルシブレナリン、ビトルテロール(例えばメシル酸塩として)、ピルブテロールまたはインダカテロールを含む。この態様の₂-アドレナリン受容体アゴニストは、長時間作用型₂-アゴニスト、例えばサルメテロール(例えばキシナホ酸塩として)、フォルモテロール(例えばフマル酸塩として)、バンブテロール(例えば塩酸塩として)、カルモテロール(TA 2005、化学的に2(1H)-キノロン、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-[[2-(4-メトキシ-フェニル)-1-メチルエチル]-アミノ]エチル]-モノヒドロクロライド、[R-(R*, R*)])として同定、また、Chemical Abstract Service Registry Number 137888-11-0により同定され、そして米国特許4,579,854にも記載)、インダカテロール(CAS no 312753-06-3;QAB-149)、ホルムアニリド誘導体、例えばWO 2002/76933に記載の3-(4-{{6-((2R)-2-[3-(ホルミルアミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-ヒドロキシエチル}アミノ)ヘキシル}オキシ}-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド、ベンゼンスルホンアミド誘導体、例えばWO 2002/88167に記載の3-(4-{{6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシ-メチル)フェニル]エチル}アミノ)-ヘキシル}オキシ}ブチル)ベンゼンスルホンアミド、WO 2003/042164およびWO 2005/025555に記載のアリールアニリン受容体アゴニスト、WO 2004/032921およびUS 2005/222144に記載のインドール誘導体、および化合物GSK 159797、GSK 159802、GSK 597901、GSK 642444およびGSK 678007を含む。

10

20

【0089】

この態様の医薬品において使用し得るケモカイン受容体機能のモジュレーターは、CCR1受容体アンタゴニストを含む。

この態様の医薬品において使用し得るキナーゼ機能の阻害剤は、p38キナーゼ阻害剤およびIKK阻害剤を含む。

この態様の医薬品において使用し得るプロテアーゼ阻害剤は、好中球エラスターゼの阻害剤またはMMP12の阻害剤を含む。

【0090】

この態様の医薬品において使用し得るステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニストは、ブデソニド、フルチカゾン(例えばプロピオン酸エステルとして)、モメタゾン(例えばフロ酸エステルとして)、ベクロメタゾン(例えば17-プロピオン酸または17,21-ジプロピオン酸エステルとして)、シクレソニド、ロテプレドノール(例えばエタボナートとして)、エチプレドノール(例えばジクロアセテートとして)、トリアムシノロン(例えばアセトニドとして)、フルニソリド、ゾチカゾン(zoticasone)、フルモキシニド(flumoxonide)、ロフレボニド、ブチキシコート(例えばプロピオン酸エステルとして)、プレドニゾロン、プレドニゾン、チブレダン(tipredane)、ステロイドエステル類、例えば6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸-フルオロメチルエステル、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)エステルおよび6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸-フルオロメチルエステル、DE 4129535に従うステロイドエステル類、WO 2002/00679、WO 2005/041980に従うステロイド、またはステロイドGSK 870086、GSK 685698およびGSK 799943を含む。

30

40

【0091】

この態様の医薬品において使用し得る非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニストのモジュレーターは、WO 2006/046916に記載のものを含み得る。

【0092】

50

本発明を以下の非限定的実施例により説明する。実施例において、次の図面が示される：

【図面の簡単な説明】

【0093】

【図1】実施例14の形態AのX線粉末回折パターン。

【図2】実施例15の形態AのX線粉末回折パターン。

【発明を実施するための形態】

【0094】

実施例中、NMRスペクトルをVarian Unity Inova分光計で300または400または500MHzいずれかのプロトン周波数で、またはBruker DRX分光計で400または500MHzいずれかのプロトン周波数で、またはBruker Avance分光計で600MHzのプロトン周波数でまたはBruker Avance DPX 300分光計で300MHzのプロトン周波数で測定した。MSスペクトルをAgilent 1100 MSD G1946D分光計またはHewlett Packard HP1100 MSD G1946A分光計またはWaters Micromass ZQ2000分光計のいずれかで測定した。命名を、MDLにより供給されるAutonom 2000 (version 4.01.305)ソフトウェアを使用して作成した。

【0095】

XRPDデータをPANalytical CubiX PRO機またはPANalytical X-Pert機のいずれかを使用して集めた。

【0096】

X線粉末回折 - XRPD - PANalytical CubiX PRO

データは、PANalytical CubiX PRO機で、 2° ~ 40° の範囲にわたり、 0.02° 増分あたり100秒暴露で集めた。X線を45kVおよび40mAで操作する銅の長 - 高精度焦点管で発生させた。銅X線の波長は1.5418 Åであった。データを~2mgの本化合物を載せたゼロ背景ホルダー上に回収した。ホルダーはシリコンの単結晶製であり、それは、非回折平面に沿って切断され、次いで光学的平面仕上げに磨いた。X線の表面へのX線投射は、Bragg消光により打ち消された。

【0097】

X線粉末回折 - PANalytical X-Pert

データは、ANalytical X-Pert機で、 2° ~ 40° の範囲にわたり、 0.02° 増分あたり100秒暴露で集めた。X線を45kVおよび40mAで操作する銅の長 - 高精度焦点管で発生させた。銅X線の波長は1.5418 Åであった。データを~2mgの本化合物を載せたゼロ背景ホルダー上に回収した。ホルダーはシリコンの単結晶製であり、それは、非回折平面に沿って切断され、次いで光学的平面仕上げに磨いた。X線の表面へのX線投射は、Bragg消光により打ち消された。

【0098】

DSCサーモグラムを、アルミニウム・パンおよび穿孔した蓋と共に、TA Q1000示差走査熱量計を使用して測定した。サンプル重量は0.5 ~ 5mgの間で変化した。本工程は、窒素ガス流(50ml/分)下で、10 / 分で一定速度で温度を上昇させて、25 ~ 300の試験温度で行った。

【0099】

TGAサーモグラムを、TA Q500 Thermogravimetric Analyserで、白金パンを用いて測定した。サンプル重量は1 ~ 5mgで変わった。本工程は、窒素ガス流(60ml/分)下で、10 / 分で一定速度で温度を上昇させて、25 ~ 300の試験温度で行った。

【0100】

GVSロファイルをDynamic Vapour Sorption DVS-1装置を使用して測定した。固体サンプル約4 - 10mgをガラス容器に入れ、サンプル重量をデュアルサイクル工程法の間記録した(10%RH段階の40 ~ 90 ~ 0 ~ 90 ~ 0%相対湿度(RH))。

【0101】

実験の章で使用する略語：

Aq = 水性

D C E = 1, 2 - ジクロロエタン

D C M = ジクロロメタン

D M F = ジメチルホルムアミド

D M S O = ジメチルスルホキシド

E t O A c = 酢酸エチル

E t O H = エタノール

G V S = 重量蒸気吸着

H A T U = 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

M e C N - アセトニトリル

M e O H = メタノール

R T = R T

R t = 保持時間

T H F = テトラヒドロフラン

S a t d = 飽和

D S C = 示差走査熱量測定

T G A = T 熱重量分析

X R P D = X 線粉末回折

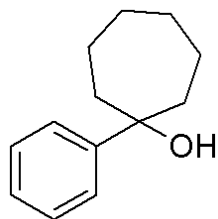
【実施例】

【 0 1 0 2 】

実施例 1 : (R) - 1 - [(6 - メチル - ピリジン - 3 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 -
(1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2]
オクタンクロライド

a) 1 - フェニル - シクロヘプタノール

【化 6】



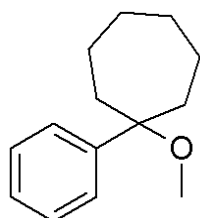
マグネシウム (1 . 2 g) の無水テトラヒドロフラン (6 0 mL) 溶液に、窒素環境下に、1
結晶のヨウ素、続いてブロモベンゼン (7 . 8 5 g) を、反応が一定した還流を維持するよ
うな速度で添加した。反応混合物を 2 0 分間攪拌し、次いでシクロヘプタノン (4 . 4 8 g
) を注意しながら添加した。1 0 分間攪拌後飽和水性塩化アンモニウム (1 0 mL) を添加し
、反応を水 (1 0 0 mL) およびイソヘキサン (1 0 0 mL) に分配した。有機層を乾燥させ (M
g S O ₄) 、蒸発させて、副題化合物 (7 . 6 g) を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, C D C l ₃) 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.19
(m, 1H), 2.07 (ddd, 2H), 1.97 - 1.50 (m, 11H)。

【 0 1 0 3 】

b) 1 - メトキシ - 1 - フェニル - シクロヘプタン

【化 7】



1 - フェニル - シクロヘプタノール(実施例 1 a)(7.6 g)をテトラヒドロフラン(100 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(油中60%、2.0 g)を添加した。反応を60 で5分間攪拌し、ヨードメタン(7.1 g)を添加した。混合物を60 で一夜維持し、次いでさらに水素化ナトリウム(油中60%、2.0 g)およびヨードメタン(7.1 g)を添加し、反応を70時間還流した。反応混合物を水(100 mL)およびイソヘキサン(100 mL)に分配し、有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、副題化合物(11.31 g)を得た。

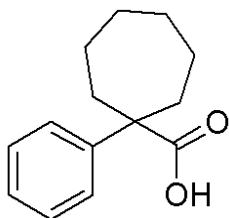
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.12 - 1.88 (m, 4H), 1.88 - 1.45 (m, 8H)。

【0104】

10

c) 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸

【化8】



カリウム(2.62 g)およびナトリウム(0.52 g)を、一緒に、120 で鉱油中、窒素環境下に30分間加熱し、次いで室温に冷却した。油状物を取り、エーテル(100 mL)に変え、1 - メトキシ - 1 - フェニル - シクロヘプタン(実施例 1 b)(4.9 g)を添加し、反応を窒素下、一夜室温で攪拌した。反応を-78 に冷却し、固体二酸化炭素(~20 g)を攪拌しながら添加した。反応を室温に温め、水(150 mL)を、窒素環境下に、注意深く添加した。水性層を分離し、濃塩酸で中和し、ジエチルエーテル(150 mL)で抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、副題化合物(4.15 g)を油状物として得た。

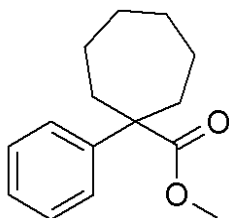
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.40 - 7.20 (m, 5H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.76 - 1.47 (m, 8H)。

【0105】

30

d) 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸メチルエステル

【化9】



1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(実施例 1 c)(4.15 g)をメタノール(150 mL)および濃塩酸(5 mL)中、24時間還流した。溶媒を蒸発させ、残留物をエーテル(100 mL)に溶解し、それを水(100 mL)、飽和重炭酸ナトリウム(50 mL)および水(100 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、副題化合物(3.5 g)を油状物として得た。

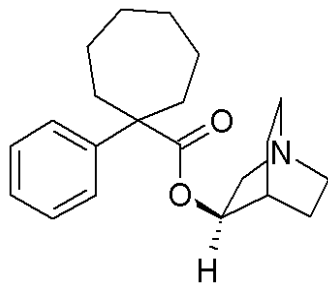
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.37 - 7.18 (m, 5H), 3.63 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.70 - 1.48 (m, 8H)。

【0106】

e) 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル

40

【化 1 0】



1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸メチルエステル(実施例 1 d)(1.0 g)および(R) - キヌクリジン - 3 - オール(0.39 g)を、ナトリウム(～5 mg)含有ヘプタン(50 mL)中、ディーン・スターク装置で24時間還流した。ヘプタン(20 mL)をトルエン(20 mL)に変え、還流を3日間続けた。反応を水(50 mL)およびエーテル(50 mL)に分配し、エーテル層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させた。粗生成物を酢酸エチル/トリエチルアミン(99/1)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を油状物として得た(0.83 g)。

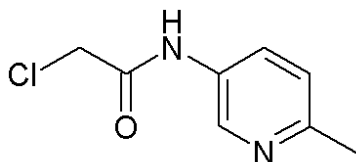
m/e 328 [M + H]⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.35 - 7.27 (m, 4H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 3.12 (ddd, 1H), 2.79 - 2.32 (m, 7H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.70 - 1.34 (m, 12H)。

【0107】

f) 2 - クロロ - N - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - アセトアミド

【化 1 1】



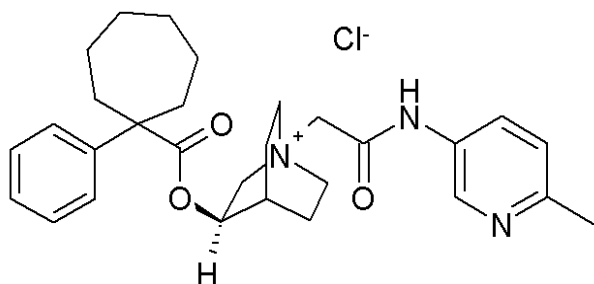
6 - メチルピリジン - 3 - アミン(1 g)およびトリエチルアミン(2.2 mL)の乾燥THF(20 mL)の混合物を撹拌し、-60℃に冷却した。2 - クロロアセチルクロライド(1.567 g)を、撹拌している混合物にシリンジにより添加して、黄色懸濁液が形成された。混合物を-60℃で分析により出発物質の完全な消失が示されるまで撹拌した。反応スラリーを水に注ぎ、生成物を酢酸エチル(2 × 150 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮乾固した。粗褐色固体をエーテルから再結晶して、副題化合物(700 mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 10.40 (1H, s), 8.60 (1H, d), 7.91 (1H, dd), 7.22 (1H, d), 4.27 (2H, s), 2.42 (3H, s)。

【0108】

実施例 1 : (R) - 1 - [(6 - メチル - ピリジン - 3 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

【化 1 2】



10

20

30

40

50

1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例 1 e)(52 mg)をアセトニトリル(2 mL)に溶解し、2 - クロロ - N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル)アセトアミド(実施例 1 f)(29 mg)を添加した。反応混合物を10日間攪拌し、酢酸エチル(4 mL)およびイソヘキサン(14 mL)で希釈した。混合物を5日間静置し、そうして得られた結晶を分離し、ジエチルエーテル(0.5 mL)で洗浄して、表題化合物を固体として得た(36 mg)。

m/e 476 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 11.33 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 7.27 (d, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 5.16 - 5.07 (m, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.72 - 3.54 (m, 4H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 3H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.69 - 1.41 (m, 8H)。

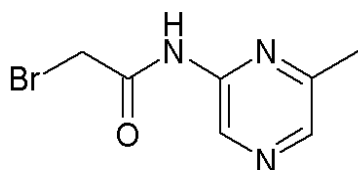
10

【0109】

実施例 2 : (R) - 1 - [(6 - メチル - ピラジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンブロマイド

a) 2 - ブロモ - N - (6 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - アセトアミド

【化13】



20

6 - メチル - ピラジン - 2 - イルアミン(150 mg)および炭酸カリウム(571 mg)をジクロロメタン(25 mL)に添加した。2 - ブロモアセチルブロマイド(0.120 mL)を攪拌しながら懸濁液に添加した。反応を一夜攪拌し、次いで水(0.1 mL)をさらに攪拌しながら添加した。さらに炭酸カリウム(571 mg)、2 - ブロモアセチルブロマイド(0.120 mL)および水(0.1 mL)を、2 時間にわたり、反応の進行が完了するまで添加した。反応を水(100 mL)で希釈し、注意深く塩酸で酸性化し、ジクロロメタン(2 × 50 mL)で抽出し、それを乾燥させ、蒸発させて、副題化合物を得て、それを粗製のまま使用した(365 mg)。

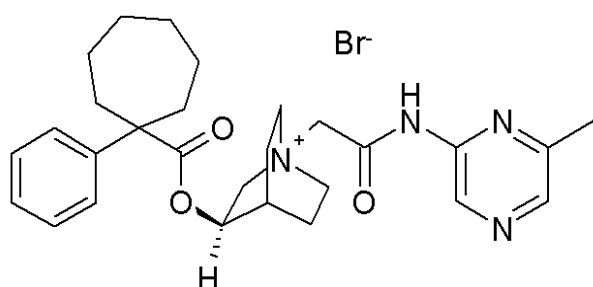
30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.45 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)。

【0110】

実施例 2 : (R) - 1 - [(6 - メチル - ピラジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンブロマイド

【化14】



40

1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例 1 e)(70 mg)および2 - ブロモ - N - (6 - メチルピラジン - 2 - イル)アセトアミド(実施例 2 a)(49.2 mg)をアセトニトリル(1 mL)に溶解し、一夜静置した。結晶が静置により分離し、濾過し、アセトニトリル(2 × 1 mL)、酢酸エチ

50

ル(2 × 3 mL)およびジエチルエーテル(2 × 3 mL)で洗浄し、乾燥させて、表題化合物(24 mg)を得た。

m/e 477 [M]⁺

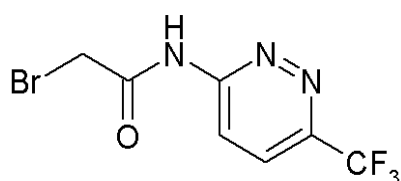
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 11.33 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 4H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 4H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.68 - 1.45 (m, 9H)。

【0111】

実施例3：(R)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-[(6-トリフルオロメチル-ピリダジン-3-イルカルバモイル)-メチル]-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンブロマイド

a) 2-ブロモ-N-(6-トリフルオロメチル-ピリダジン-3-イル)-アセトアミド

【化15】



6-トリフルオロメチル-ピリダジン-3-イルアミン(0.042 g)(WO 2007 048779に記載された方法に準じた方法で製造)をジクロロメタン(40 mL)に溶解し、炭酸カリウム(0.214 g)と撹拌した。2-ブロモアセチルブロマイド(0.12 mL)を添加し、1.5時間撹拌を続けた。水(0.24 mL)を添加し、反応混合物を1.5時間撹拌し、その後水(40 mL)を添加し、反応混合物をさらに1.5時間撹拌した。ジクロロメタンを分離し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、副題化合物を白色固体として得た(0.053 g)。

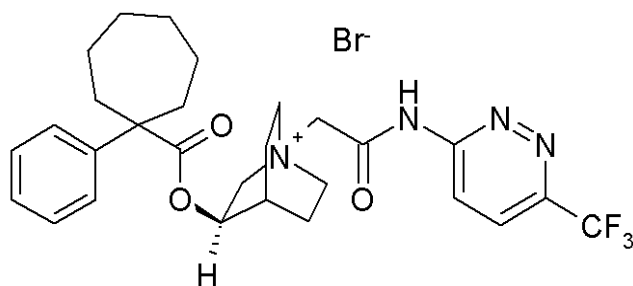
m/e 284/286 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 11.04 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 4.31 (s, 2H)。

【0112】

実施例3：(R)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-[(6-トリフルオロメチル-ピリダジン-3-イルカルバモイル)-メチル]-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンブロマイド

【化16】



1-フェニル-シクロヘプタンカルボン酸(R)-(1-アザ-ビスクロ[2.2.2]オクト-3-イル)エステル(実施例1e)(61.1 mg)および2-ブロモ-N-(6-トリフルオロメチル-ピリダジン-3-イル)-アセトアミド(実施例3a)(53.0 mg)をアセトニトリル(2 mL)に溶解し、一夜静置した。溶媒を蒸発させ、生成物を10%メタノールのジクロロメタン溶液で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(107 mg)を得た。

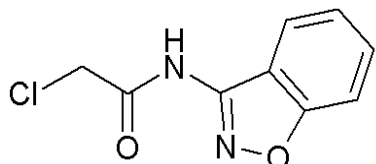
m/e 531 [M]⁺

【 0 1 1 3 】

a) N - ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル - 2 - クロロ - アセトアミド

【化 1 7】

10

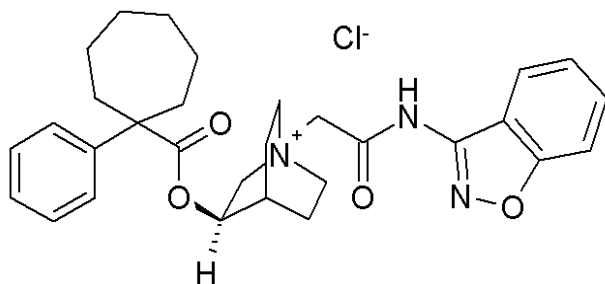


20

m / e 210 [M + H] ⁺

【 0 1 1 4 】

【化 1 8】



30

40

m/e 502 [M]⁺

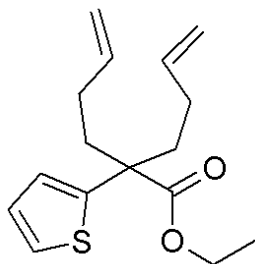
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 12.15 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 2H), 4.17 (ddd, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 4H), 3.49 (dd, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.70 - 1.44 (m, 9H)。

【 0 1 1 5 】

50

a) 2 - ブト - 3 - エニル - 2 - チオフェン - 2 - イル - ヘキシ - 5 - エン酸エチルエステル

【化 1 9】



10

エチル 2 - (チオフェン - 2 - イル)アセテート (2.35 g) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解し、-78℃ に冷却した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (2.31 g) の THF (1 M 溶液、13.8 mL) を添加し、溶液を 30 分間攪拌した。4 - プロモ - ブト - 1 - エン (1.4 mL) を添加し、反応混合物を室温に温め、1 時間攪拌した。反応混合物を -78℃ に再冷却し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (2.31 g) の THF (1 M 溶液、13.8 mL) を添加し、溶液を 30 分間攪拌した。4 - プロモ - ブト - 1 - エン (1.4 mL) を添加し、反応混合物を室温に温め、一夜静置した。HPLC-MS 分析は反応が不完全であることを示し、従って反応を再び -78℃ に冷却し、さらにリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1 M 溶液、10 mL) および 4 - プロモ - ブト - 1 - エン (1.0 mL) を、上記に略記した方法に従い添加した。さらに 2 時間攪拌後、水 (30 mL) を添加し、反応をジエチルエーテル (2 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させた。得られた油状物を酢酸エチル/イソヘキサン (1/99) で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製して、副題化合物 (3.18 g) を得た。

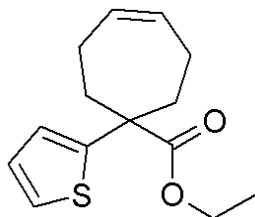
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 7.21 (dd, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 2H), 5.79 (ddt, 2H), 5.01 (dq, 2H), 4.95 (dq, 2H), 4.17 (q, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 4H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.24 (t, 3H)。

【0116】

b) 1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプト - 4 - エンカルボン酸エチルエステル

【化 2 0】



30

2 - ブト - 3 - エニル - 2 - チオフェン - 2 - イル - ヘキシ - 5 - エン酸エチルエステル (実施例 5 a) (3.18 g) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、Grubbs 触媒 (第二世代、Sigma-Aldrich Company Ltd) (0.100 g) を添加した。混合物を窒素下還流まで温めた。20 時間後、混合物を室温に冷却し、油状物となるまで蒸発させた。酢酸エチル/イソヘキサン (10:90) で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーでの精製により、副題化合物 (2.60 g) を無色油状物として得た。

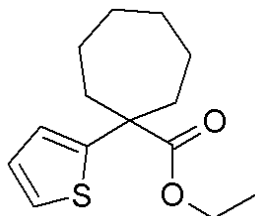
40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 7.19 (dd, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 5.72 (t, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 6H), 1.21 (t, 3H)。

【0117】

c) 1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボン酸エチルエステル

【化 2 1】



1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプト - 4 - エンカルボン酸エチルエステル(実施例 5 b)(2.86 g)をエタノール(30 mL)に溶解し、トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロライド(0.100 g)を添加した。反応混合物を急速に 5 気圧の水素下一夜撹拌した。さらにトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロライド(0.050 g)を添加し、反応混合物を 5 気圧の水素下 3 日間撹拌した。3 回目のトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロライド(0.050 g)を添加し、反応混合物を 3 気圧の水素下に一夜撹拌した。内容物を蒸発乾固し、酢酸エチル/イソヘキサン(5 / 95)で溶出するシリカで精製して、副題化合物(2.500 g)を透明でほぼ無色の油状物として得た。

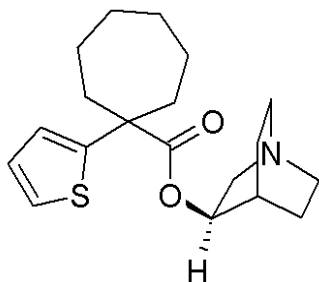
m/e 253 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 7.17 (dd, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 2.53 (dd, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 8H), 1.20 (t, 3H)。

【 0 1 1 8】

d) 1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル

【化 2 2】



1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボン酸エチルエステル(実施例 5 c)(2.5 g)および(R) - キヌクリジン - 3 - オール(2.08 g)をトルエン(350 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(0.1 g)を窒素下添加した。混合物を 20 時間加熱還流し、その後トルエンを注意深く留去して ~ 100 mL 残し、それを冷却し、水(100 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させた。粗生成物を酢酸エチル/トリエチルアミン(99 / 1)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製して、副題化合物(2.84 g)を得た。

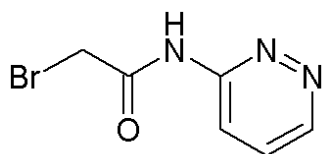
m/e 334 [M+H⁺]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.18 (t, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 2H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 3.14 (ddd, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 4H), 2.59 - 2.50 (m, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.71 - 1.44 (m, 11H), 1.34 - 1.23 (m, 1H)。

【 0 1 1 9】

e) 2 - ブロモ - N - ピリダジン - 3 - イル - アセトアミド

【化 2 3】



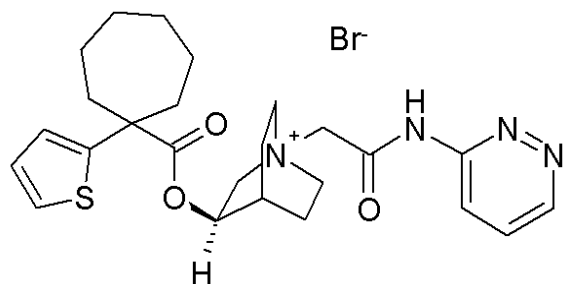
ピリダジン - 3 - イルアミン (2.7 g) およびジイソプロピルエチルアミン (6.3 mL) のジクロロメタン (100 mL) 懸濁液に、0 で、ブromo酢酸無水物 (9.0 g) のジクロロメタン (10 mL) を滴下した。混合物を 0 で 0.5 時間攪拌し、次いで r t に温めた。得られた懸濁液を濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、乾燥させて、副題化合物を固体として得た (2.0 g)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 11.51 (s, 1H), 9.00 (dd, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 4.15 (s, 2H)。

【0 1 2 0】

実施例 5 : (R) - 1 - (ピリダジン - 3 - イルカルバモイルメチル) - 3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化 2 4】



1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 5 d) (80 mg) および 2 - ブロモ - N - ピリダジン - 3 - イル - アセトアミド (実施例 5 e) (52 mg) をアセトニトリル (3 mL) に溶解し、一夜攪拌した。酢酸エチル (9 mL) およびイソヘキサン (4 mL) を添加し、一夜攪拌した。得られた結晶を濾取し、次いで酢酸エチルで摩砕して、表題化合物 (14 mg) を得た。

m/e 469 [M^+]

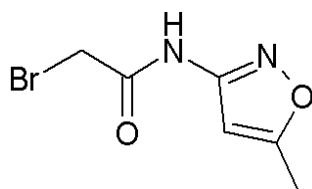
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 11.68 (s, 1H), 9.05 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.76 - 3.57 (m, 4H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.66 - 1.46 (m, 8H)。

【0 1 2 1】

実施例 6 : (R) - 1 - [(5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2 - ブロモ - N - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イル) - アセトアミド

【化 2 5】



攪拌している重炭酸ナトリウム (1.242 g) および 5 - メチル - イソキサゾール - 3

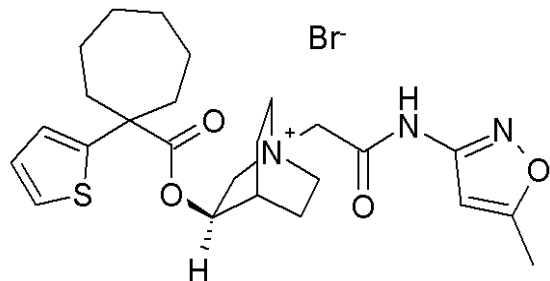
- イルアミン(1.45 g)のジクロロメタン(50 mL)懸濁液に、2 - ブロモアセチルブロマイド(1.28 mL)を滴下した。反応混合物を一夜攪拌し、次いで水(2 × 50 mL)で洗浄した。有機フラクションを分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、副題化合物(279 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 11.32 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。

【0122】

実施例6 : (R) - 1 - [(5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化26】



1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例5d)(68 mg)および2 - ブロモ - N - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イル) - アセトアミド(実施例6a)(45 mg)をアセトニトリル(2 mL)に溶解し、一夜攪拌した。酢酸エチル(10 mL)およびイソヘキサン(9 mL)を添加し、一夜攪拌した。得られた結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄して、表題化合物(82 mg)を得た。

m/e 472 [M^+]

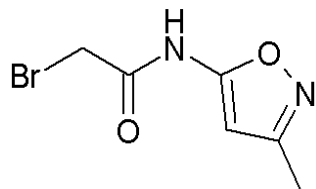
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 11.55 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.72 - 3.55 (m, 4H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.41 (d, 3H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.63 - 1.48 (m, 8H)。

【0123】

実施例7 : (R) - 1 - [(3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2 - ブロモ - N - (3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) - アセトアミド

【化27】



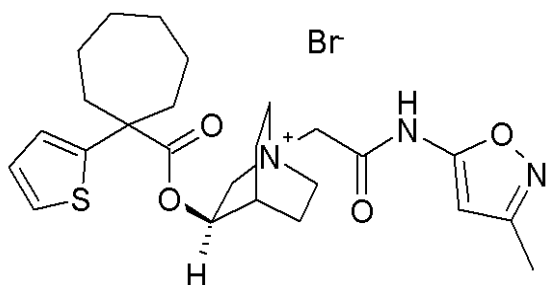
3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イルアミン(2.9 g)および炭酸カリウム(9.8 g)をジクロロメタン(100 mL)に室温で懸濁させ、2 - ブロモアセチルブロマイド(6 g)を滴下した。混合物を一夜攪拌した。水(0.3 mL)をさらなる炭酸カリウム(3 g)と共に添加し、反応混合物をさらに30分間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ(100 mL)、ジクロロメタン(2 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで真空中で蒸発させた。粗生成物を酢酸エチル/イソヘキサン(50 : 50)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製して、副題化合物(4.8 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 11.97 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.19 (s, 3H)。

【0124】

実施例7：(R)-1-[(3-メチル-イソキサゾール-5-イルカルバモイル)-メチル]-3-(1-チオフェン-2-イル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化28】



10

1-チオフェン-2-イル-シクロヘプタンカルボン酸(R)-(1-アザ-ビスクロ[2.2.2]オクト-3-イル)エステル(実施例5d)(50mg)および2-ブロモ-N-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)アセトアミド(実施例7a)(32mg)をアセトニトリル(2mL)に溶解し、一夜静置した。酢酸エチル(10mL)およびイソヘキサン(10mL)を添加し、結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥させて、表題化合物(37mg)を得た。

20

m/e 472 [M^+]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12.21 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.73 - 3.54 (m, 4H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 3.17 (d, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.77 (m, 4H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.46 (m, 8H)。

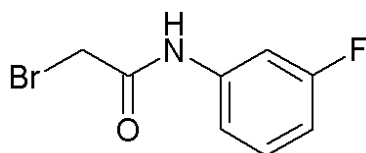
【0125】

実施例8：(R)-1-[(3-フルオロ-フェニルカルバモイル)-メチル]-3-(1-チオフェン-2-イル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

30

a) 2-ブロモ-N-(3-フルオロ-フェニル)-アセトアミド

【化29】



重炭酸ナトリウム(1g)および3-フルオロアニリン(0.46g)のジクロロメタン(100mL)懸濁液に、2-ブロモアセチルプロマイド(0.36mL)を滴下した。一夜攪拌後、反応混合物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、副題化合物(1.07g)を得た。

40

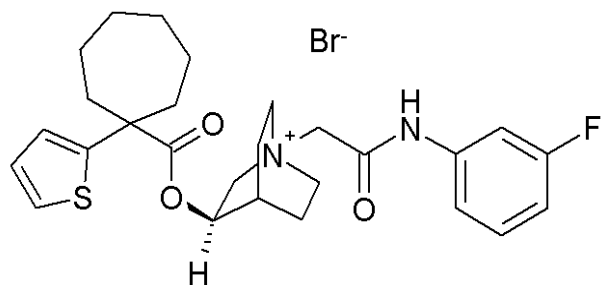
m/e 232 [$\text{M}+\text{H}^+$]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.14 (s, 1H), 7.50 (dt, 1H), 7.31 (td, 1H), 7.18 (ddd, 1H), 6.87 (tdd, 1H), 4.03 (s, 2H)。

【0126】

実施例8：(R)-1-[(3-フルオロ-フェニルカルバモイル)-メチル]-3-(1-チオフェン-2-イル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化 3 0】



1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例 5 d)(96mg)および 2 - ブロモ - N - (3 - フルオロ - フェニル) - アセトアミド(実施例 8 a)(67mg)をアセトニトリル(2mL)に溶解し、一夜静置した。ジエチルエーテル(10mL)およびイソヘキサン(8mL)を添加し、混合物を一夜静置した。得られた結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物(90mg)を得た。

m/e 485 [M⁺]

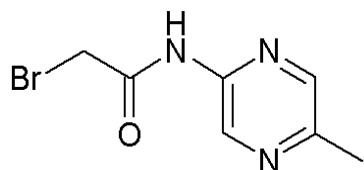
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 10.84 (s, 1H), 7.58 (dt, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.77 - 3.58 (m, 4H), 3.51 (dd, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.70 (m, 6H), 1.66 - 1.47 (m, 8H)。

【 0 1 2 7 】

実施例 9 : (R) - 1 - [(5 - メチル - ピラジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2 - ブロモ - N - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - アセトアミド

【化 3 1】



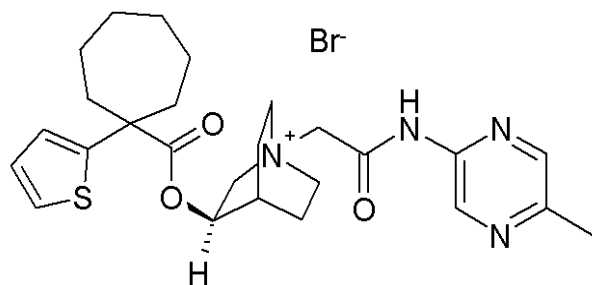
乾燥DMF(30 mL)に溶解した5-メチル-ピラジン-2-イルアミンおよび炭酸セシウム(11.2 g)にプロモアセチルブロマイド(2.89 g)を添加し、混合物をrtで2時間攪拌した。水(200 mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(2×100 mL)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。抽出物を~50 mLまで濃縮し、イソヘキサン(100 mL)を添加して、副題化合物を固体として得た(1.64 g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 11.06 (1H, s), 9.17 (1H, s), 8.31 (1H, d), 4.16 (2H, s), 2.46 (3H, s)。

【 0 1 2 8 】

実施例 9 : (R) - 1 - [(5 - メチル - ピラジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化 3 2】



1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 5 d) (48 mg) をアセトニトリル (2 mL) に溶解し、2 - ブロモ - N - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - アセトアミド (実施例 9 a) (33 mg) を添加した。1 週間攪拌後、ジエチルエーテル (8 mL) およびイソヘキサン (5 mL) を添加した。結晶を濾過により回収し、酢酸エチル (2 × 4 mL) で洗浄し、乾燥させて、表題化合物 (26 mg) を得た。

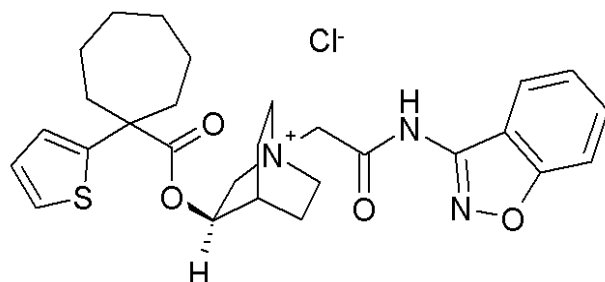
m/e 483 [M⁺]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 11.26 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.13 (dd, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 4H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.90 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.64 - 1.48 (m, 8H)。

【0129】

実施例 10: (R) - 1 - (ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イルカルバモイルメチル) - 3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

【化 3 3】



1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 5 d) (71 mg) および N - ベンゾ[d]イソキサゾール - 3 - イル - 2 - クロロ - アセトアミド (実施例 4 a) (54 mg) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、6 日間静置した。得られた結晶を濾取し、ジエチルエーテル (3 × 10 mL) で洗浄して、表題化合物 (82 mg) を得た。

m/e 509 [M⁺]

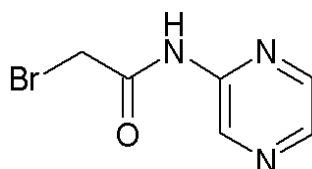
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 12.16 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 4H), 3.59 (dd, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 3H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.64 - 1.47 (m, 8H)。

【0130】

実施例 11: (R) - 1 - (ピラジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2 - ブロモ - N - ピラジン - 2 - イル - アセトアミド

【化 3 4】



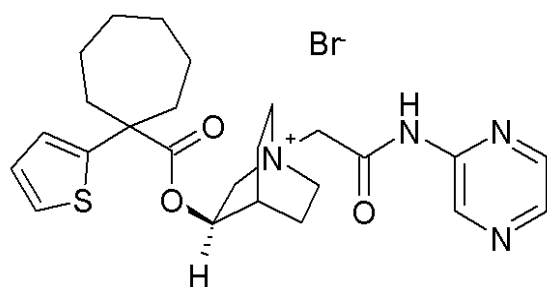
撈拌しているピラジン - 2 - イルアミン (1.87 g) および炭酸カリウム (8.19 g) のジクロロメタン (25 mL) 懸濁液に、2 - ブロモアセチルブロマイド (1.72 mL) を滴下した。反応混合物を一夜撈拌し、次いで水 (2 × 50 mL) で洗浄した。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、副題化合物 (0.70 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.51 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 4.06 (s, 2H)。

【0 1 3 1】

実施例 1 1 : (R) - 1 - (ピラジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 3 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化 3 5】



1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 5 d) (116 mg) および 2 - ブロモ - N - ピラジン - 2 - イル - アセトアミド (実施例 1 1 a) (75 mg) をアセトニトリル (2 mL) に溶解し、一夜静置した。ジエチルエーテル (10 mL) およびイソヘキサン (8 mL) を添加し、混合物を一夜静置した。得られた結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物 (117 mg) を得た。

m/e 469 [M^+]

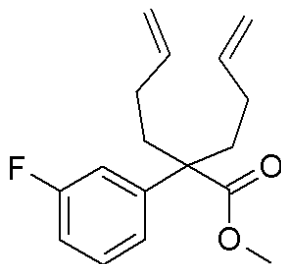
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 11.38 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.50 - 8.45 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 4H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.88 (m, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.64 - 1.48 (m, 8H)。

【0 1 3 2】

実施例 1 2 : (R) - 3 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘプタンカルボニルオキシ] - 1 - (ピラジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2 - ブト - 3 - エニル - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ヘキシ - 5 - エン酸メチルエステル

【化 3 6】



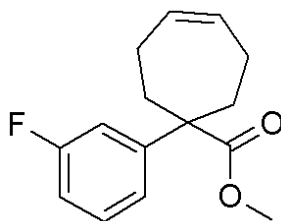
(3 - フルオロ - フェニル) - 酢酸メチルエステル(4.30 g)をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、-78℃に冷却した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(25.6 mL、1 M THF 溶液)を添加し、溶液を30分間撹拌した。4 - プロモ - ブト - 1 - エン(2.60 mL)を添加し、反応内容物を室温に温め、1時間撹拌した。反応混合物を再び-78℃に冷却した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(25.6 mL、1 M THF 溶液)を添加し、溶液を30分間撹拌した。4 - プロモ - 1 - ブテン(2.60 mL)を添加し、反応混合物を室温に温め、1時間撹拌した。内容物を再び-78℃に冷却し、さらにリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(25.6 mL、1 M THF 溶液)および4 - プロモ - 1 - ブテン(2.60 mL)を、上記に略記した方法に従い添加した。一夜撹拌後、水(20 mL)を添加し、反応混合物ジエチルエーテル(2 × 60 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。得られた液体を酢酸エチル/イソヘキサン(1/99)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製して、副題化合物(5.0 g)を得た。

m/e 277 [M+H]⁺

【0133】

b) 1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘプト - 4 - エンカルボン酸メチルエステル

【化 3 7】



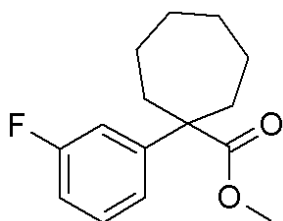
2 - ブト - 3 - エニル - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - ヘキシ - 5 - エン酸メチルエステル(実施例 12 a)(5.0 g)のジクロロメタン(100 mL)溶液に、Grubbs触媒(第二世代、Sigma-Aldrich Company Ltd)(0.05 g)を添加した。混合物を窒素下還流まで温めた。20時間後、反応を室温に冷却し、油状物となるまで蒸発させたおよび酢酸エチル/イソヘキサン(5/95)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーで精製して、油状物を得た。生成物の分析により相当量の出発物質が存在することが示されたため、混合物を上記の反応条件および精製に再び付して、副題化合物を無色油状物として得た(3.60 g)。

m/e 249 [M+H]⁺

【0134】

c) 1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘプタンカルボン酸メチルエステル

【化 3 8】



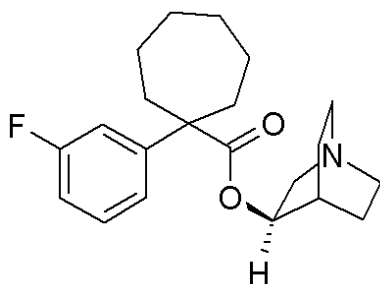
1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘプト - 4 - エンカルボン酸メチルエステル(実施例 1 2 b)(1.09 g)をメタノール(20 mL)に溶解し、パラジウム炭素(50 mg)を添加し、混合物を 4 気圧の水素下で一夜撹拌した。溶液を濾過し、蒸発させて、副題化合物(1.09 g)を得た。

m/e 251 [M+H]⁺

【0 1 3 5】

d) 1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル

【化 3 9】



1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘプタンカルボン酸メチルエステル(実施例 1 2 c)(0.280 g)をトルエン(100 mL)に溶解し、(R) - キヌクリジン - 3 - オール(0.320 g)を添加した。トルエン(10 mL)をディーン・スターク装置で留去し、冷却後水素化ナトリウム(10 mg)を添加した。反応をディーン・スターク装置で 4 時間還流し、その後さらなる量の水素化ナトリウム(10 mg)を添加し、反応をさらに 4 時間加熱還流した。室温に冷却後、トルエンを水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させた。残留物を酢酸エチル/イソヘキサン/トリエチルアミン(50/50/1)、次いで酢酸エチル/トリエチルアミン(99/1)で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、副題化合物(0.200 g)を得た。

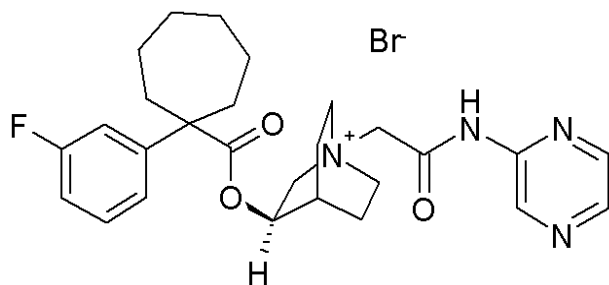
m/e 346 [M+H]⁺

¹H NMR (399.824 MHz, CDCl₃) 7.26 (td, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.90 (ddd, 1H), 4.78 - 4.73 (m, 1H), 3.14 (ddd, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.53 - 2.46 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.73 - 1.40 (m, 11H), 1.29 - 1.18 (m, 1H)。

【0 1 3 6】

実施例 1 2 : (R) - 3 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘプタンカルボニルオキシ] - 1 - (ピラジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化 4 0】



1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例 1 2 d) (0.100 g) をアセトニトリル (8 mL) に溶解し、2 - ブロモ - N - ピラジン - 2 - イル - アセトアミド(実施例 1 1 a) (0.05 g) を添加した。反応混合物を 3 日間攪拌し、ジエチルエーテル (8 mL) で希釈し、さらに 10 分間攪拌し、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテル (3 × 8 mL) で洗浄して、固体を得て、それを熱ブタノン (8 mL) から再結晶して、表題化合物を固体として得た (0.081 g)。

m/e 481 [M⁺]

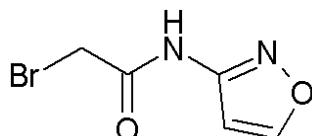
¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) 11.42 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.49 - 8.45 (m, 2H), 7.40 (td, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 7.09 (td, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 4H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.71 - 1.46 (m, 9H)。

【0 1 3 7】

実施例 1 3 : (R) - 3 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘプタンカルボニルオキシ] - 1 - (イソキサゾール - 3 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2 - ブロモ - N - イソキサゾール - 3 - イル - アセトアミド

【化 4 1】



イソキサゾール - 3 - イルアミン (1.14 g) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、炭酸カリウム (3.74 g) を添加した。プロモアセチルクロライド (1.12 mL) を攪拌しながらゆっくり添加し、懸濁液を一夜攪拌した。反応混合物を水 (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。生成物をジクロロメタン / イソヘキサンから再結晶して、副題化合物 (2.3 g) を得た。

¹H NMR (299.946 MHz, CDCl₃) 8.94 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.03 (s, 2H)。

【0 1 3 8】

実施例 1 3 : (R) - 3 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘプタンカルボニルオキシ] - 1 - (イソキサゾール - 3 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

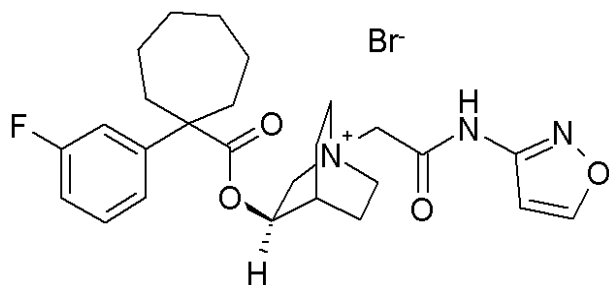
10

20

30

40

【化 4 2】



1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例 1 2 d) (50 mg) および 2 - ブロモ - N - イソキサゾール - 3 - イル - アセトアミド(実施例 1 3 a) (30 mg) をアセトニトリル(4 mL) に溶解し、一夜撹拌した。溶液をジエチルエーテル(12 mL) で希釈し、一夜撹拌した。得られた結晶を濾取し、エーテル(3 × 10 mL) で洗浄し、乾燥させて、表題化合物を固体として得た(48 mg)。

m/e 470 [M⁺]

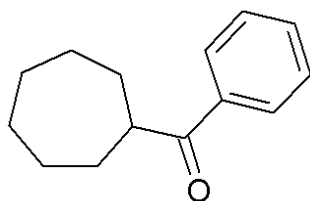
¹H NMR (399.826 MHz, DMSO-D₆) 11.69 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 7.40 (td, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 5.16 - 5.10 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.09 (ddd, 1H), 3.68 - 3.53 (m, 4H), 3.43 (dd, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.69 - 1.51 (m, 9H)。

【0139】

実施例 1 4 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

a) シクロヘプチル - フェニル - メタノン

【化 4 3】



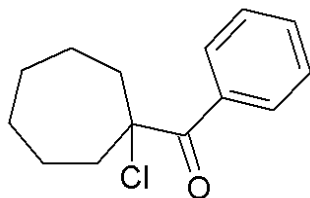
フェニルマグネシウムブロマイド(ジエチルエーテル中 3.0 M 溶液)(271 mL) を、撹拌している(オーバーヘッドスターラー)シクロヘプタンカルボニトリル(50 g) の 229 mL ジエチルエーテル溶液に、窒素下、穏やかな還流が維持されるような速度で添加した。反応混合物を、次いで 3 時間加熱還流した。TLC は反応混合物中に出発物質が存在しないことを示した。反応混合物を室温に冷却し、窒素下に一夜置いた。反応混合物を 0 に冷却し、102 mL 4 N HCl (水性) の滴下により、温度を 20 以下に維持しながら処理した。4 N 硫酸(203 mL) を最初に急速に、次いで終わりに向かってより速く滴下した。氷浴を除き、ジエチルエーテルを留去した。反応混合物を 80 - 90 で 3.5 時間加熱し、次いで室温に冷却し、一夜静置した。混合物をエーテル(約 450 mL) および水(100 mL) で希釈した。層を分離し、水性層をエーテル(2 × 400 mL) で抽出した。有機層を合わせ、飽和水性炭酸水素ナトリウム(600 mL) および塩水(600 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾取し、蒸発させて、副題化合物をオレンジ色液体として得た(86.5 g)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.96-7.91 (d, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.48-7.40 (t, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.85-1.44 (m, 10H)。

【0140】

b) (1 - クロロ - シクロヘプチル) - フェニル - メタノン

【化 4 4】



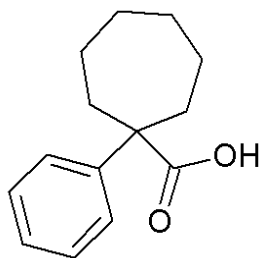
スルフリルクロライド(210 mL)を非希釈(neat)シクロヘプチル - フェニル - メタノン(実施例 14 a)(86.5 g)に、0 で、約 1 時間かけて滴下した。ガス発生と発熱が観察された。内部温度を添加中 15 以下に維持し、発生したガスを NaOH の 10.2 M 水性溶液を通して洗浄した。反応混合物を一夜加熱還流した。反応混合物を 0 に冷却し、10 攪拌しながら氷(1 L)に粗押した。層を分離し、水性層をエーテル(2 × 400 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(600 mL)、飽和水性炭酸水素ナトリウム(600 mL)、および塩水(600 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾取し、蒸発させて、副題化合物を褐色油状物として得た(100 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.10-8.06 (d, 2H), 7.52-7.46 (t, 1H), 7.44-7.36 (t, 2H), 2.50 (ddd, 2H), 2.29 (ddd, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 4H)。

【0141】

c) 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸

【化 4 5】



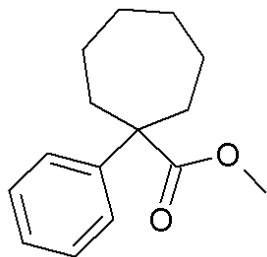
(1 - クロロ - シクロヘプチル) - フェニル - メタノン(実施例 14 b)(100 g)の 75 0 mL ジオキサン溶液を硝酸銀(137 g)の濁った水(85 mL)溶液の滴下により急速に処理し、沈殿を形成させた。反応混合物を 75 で 4.5 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで濾取し、約 200 mL まで濃縮した。水(200 mL)およびエーテル(300 mL)を添加し、層を分離した。水性層をエーテル(2 × 250 mL)で抽出した。合わせた有機層を 10 % 水性炭酸ナトリウム(3 × 250 mL)で抽出した。合わせた塩基性抽出物を 90 で 40 分間以上加熱し、次いで室温に冷却し、濃 HCl (水性)で酸性化した。得られた褐色固体を濾取し、水(× 2)で洗浄し、真空下で 50 で乾燥させた。熱エタノール(40 mL)からの結晶化により、副題化合物を薄褐色結晶として得た(9.83 g)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.36-7.26 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 8H)。

【0142】

d) 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸メチルエステル

【化 4 6】



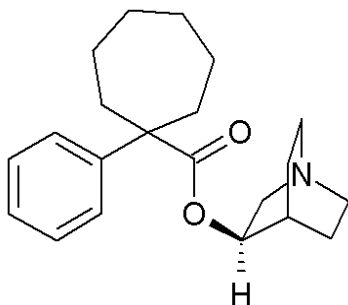
トリメチルシリルジアゾメタンの 2.0 M 溶液 (29.2 mL) を、1 - フェニル - シクロヘブタンカルボン酸 (実施例 14 c) (9.8 g) のメタノール (85 mL) およびトルエン (300 mL) 中の溶液に、窒素雰囲気下滴下した。45 分後、反応混合物を真空下濃縮し、粗生成物を 0 - 10 % 酢酸エチル / シクロヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、生成物を薄黄色油状物として得た (9.25 g)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.32-7.24 (m, 4H), 7.21-7.12 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 8H)。

【0143】

e) 1 - フェニル - シクロヘブタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル

【化 4 7】



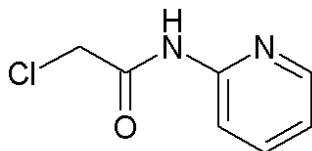
(R) - (3) - キヌクリジノール (10.13 g) および 1 - フェニル - シクロヘブタンカルボン酸メチルエステル (実施例 14 d) (9.25 g) のトルエン (90 mL) 溶液を、ディーン・スターク・トラップを用い 30 分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、トラップを外した。水素化ナトリウム (鉱油中 60 % 分散) (3.19 g) を窒素下少しずつ添加し、反応混合物を窒素下、一夜加熱還流した。反応混合物を氷浴で冷却し、酢酸エチル (200 mL) および水 (200 mL) で希釈した。混合物を濾過し、層を分離した。水性層を酢酸エチル (2 x 250 mL) で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、粗生成物を得て、それを 1 % トリエチルアミン含有 EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を無色油状物として得た (7.63 g)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.34-7.28 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 3.12 (ddd, 1H), 2.75-2.65 (m, 3H), 2.53-2.37 (m, 4H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 10H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 1H)。

【0144】

f) 2 - クロロ - N - ピリジン - 2 - イル - アセトアミド

【化 4 8】



10

20

30

40

50

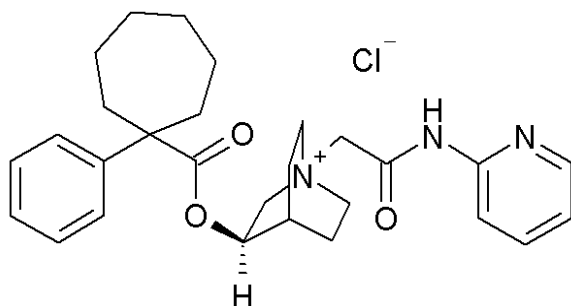
2 - アミノ - ピリジン (1.0 g) の乾燥ジクロロメタン (10.6 mL) 溶液を、窒素下、0 で、トリエチルアミン (1.63 mL) で処理し、続いてクロロアセチルクロライド (0.93 mL) をゆっくり添加した。反応混合物を室温に温めた。2 時間後、混合物をジクロロメタンおよび水に分配した。相を分離し、水性層をジクロロメタン (× 2) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾取し、濃縮して、粗生成物を得て、それを 0 - 30 % 酢酸エチル / シクロヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (1.43 g) をピンク色固体として得た。さらなる精製を、40 - 60 石油エーテルでの摩擦により達成して、1.15 g の所望の生成物を得た。本物質の 0.94 g 分の還流アセトニトリル (2.4 mL) からの結晶化により、副題化合物をピンク色固体として得た (0.73 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.96 (s, 1H), 8.32 (ddd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 7.12 (ddd, 1H), 4.20 (s, 2H)。

【0145】

実施例 14: (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

【化 49】



1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 14 e) (254 mg) のアセトニトリル (5 mL) 溶液を 2 - クロロ - N - ピリジン - 2 - イル - アセトアミド (実施例 14 f) (146 mg) で処理し、得られた黄色溶液を室温で一夜攪拌し、その間に固体が沈殿した。反応混合物を ~ 2 mL のエーテルで処理し、固体を濾取し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物を灰白色固体として得た (217 mg)。還流アセトニトリル (20 mL) からの結晶化により、98 mg の表題化合物を白色結晶性固体として得た。

m/e 462 $[\text{M}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.09 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.85-7.79 (t, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.07 (ddd, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.77-1.19 (m, 9H)。

【0146】

実施例 14 の製造: (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド結晶形態 A

1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 14 e) (254 mg, 0.78 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液を 2 - クロロ - N - ピリジン - 2 - イル - アセトアミド (実施例 14 f) (146 mg) で処理し、得られた黄色溶液を室温で一夜攪拌し、その間に固体が沈殿した。反応混合物を 2 mL のエーテルで処理し、固体を濾取し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物 (217 mg) を灰白色固体として得た。還流アセトニトリル (20 mL) からの結晶化により、98 mg の表題化合物を白色結晶性固体として得た。

m/e 462 $[\text{M}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.09 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.85-7.79 (t, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.07 (ddd, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.77-1.19 (m, 9H)。

【0147】

実施例14の分析：(R)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-(ピリジン-2-イルカルバモイルメチル)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンクロライド結晶形態A

上記の方法で得た実施例14の結晶形態Aの結晶サンプルをXRPD(PANalytical X'Pert system)、DSCおよびTGAで分析した。

DSCで決定した実施例14のクロライド形態Aの融点は239 (開始)(± 2)であることが判明した。TGAによる融解の前に観察された重量損失は無視できた。GVS決定は、80%RH($\pm 0.2\%$)で無視できる重量増加(%w/w)となった。

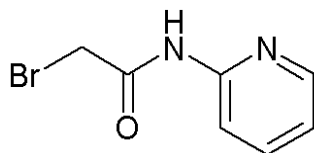
実施例14のクロライド形態AのXRPDスペクトルを図1に示す。

【0148】

実施例15：(R)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-(ピリジン-2-イルカルバモイルメチル)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2-ブロモ-N-ピリジン-2-イル-アセトアミド

【化50】



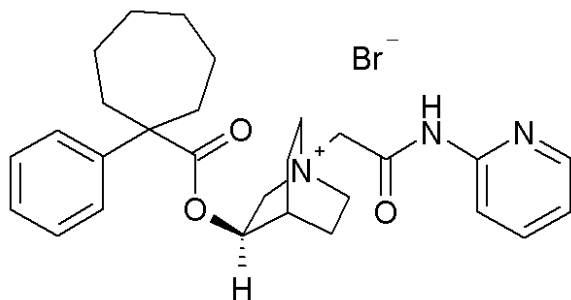
2-アミノピリジン(48.8 mmol)の無水THF(98 mL)溶液に、室温でEt₃N(58.6 mmol)およびブロモアセチルプロマイド(58.6 mmol)を滴下した混合物を一夜攪拌し、飽和NaHCO₃(水性)でクエンチした。EtOAcを混合物に添加し、層を分離した。水性相をEtOAcで抽出し、合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、真空で褐色固体になるまで濃縮した。1-2% MeOH/ジクロロメタンで溶出するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーでの精製により、副題化合物を黄色固体として得た(1.14 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.75 (s, 1H), 8.26 (ddd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (ddd, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 3.94 (s, 2H)。

【0149】

実施例15：(R)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-(ピリジン-2-イルカルバモイルメチル)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化51】



1-フェニル-シクロヘプタンカルボン酸(R)-(1-アザ-ビスクロ[2.2.2]オクト-3-イル)エステル(実施例14e)(0.79 mmol)および2-ブロモ-N-ピリジン-

2 - イル - アセトアミド(実施例 1 5 a)(0.87 mmol)を、一緒に無水 MeCN 中、室温で 2.5 日間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮し、黄色固体を 2 - 8 % MeOH / ジクロロメタンで溶出するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄褐色固体を得て、それを沸騰 MeCN から結晶化して、表題化合物を白色固体として得た(211 mg)。

m/e 462 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 11.02 (s, 1H), 8.33 (ddd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.12 (m, 2H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.06 (ddd, 1H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H)。

10

【0150】

実施例 1 5 の製造：(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド結晶形態 A

1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例 1 4 e)(0.79 mmol)および 2 - ブロモ - N - ピリジン - 2 - イル - アセトアミド(実施例 1 5 a)(0.87 mmol)を、一緒に無水 MeCN 中、室温で 2.5 日間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮し、黄色固体を 2 - 8 % MeOH / ジクロロメタンで溶出するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄褐色固体を得た。固体を還流 MeCN に溶解し、溶液を室温に冷却した。得られた結晶を濾取し、少量の冷 MeCN で洗浄して、表題化合物(211 mg)を白色結晶性固体として得た。

20

m/e 462 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 11.02 (s, 1H), 8.33 (ddd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.12 (m, 2H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.06 (ddd, 1H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H)。

【0151】

実施例 1 5 の分析：(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド結晶形態 A

30

上記の方法で得た実施例 1 5 の結晶形態 A の結晶サンプルを XRPD (PANalytical X'Pert system)、DSC および TGA で分析した。

DSC で決定した実施例 1 5 のプロマイド形態 A の融点は 230 (開始)(±2)であることが判明した。TGA による融解の前に観察された重量損失は無視できた。GVS 決定は、80 % RH (±0.2 %) で無視できる重量増加(%w/w)となった。

実施例 1 5 のプロマイド形態 A の XRPD スペクトルを図 2 に示す。

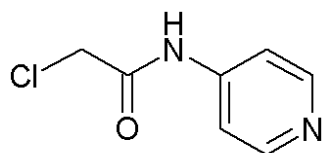
【0152】

実施例 1 6：(R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリジン - 4 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

40

a) 2 - クロロ - N - ピリジン - 4 - イル - アセトアミド

【化 5 2】



4 - アミノピリジン(0.96 g)の乾燥ジクロロメタン(10 mL)懸濁液を、窒素下、氷浴で 0 に冷却した。トリエチルアミン(1.56 mL)を添加し、続いてクロロアセチル

50

ロライド(0.89 mL)をゆっくり添加した。氷浴を除き、反応混合物を室温にした。反応混合物を水(20 mL)およびジクロロメタン(25 mL)で希釈した。固体を濾取し、ペンタンで洗浄し、乾燥させて、表題化合物を褐色固体として得た(0.87 g)。濾液の層を分離し、有機層を水で洗浄し、乾燥させ、溶媒を蒸発させて、暗色褐色ガラスを得た。ペンタンでの摩砕により、別のパッチの表題化合物(0.91 g)を得た。

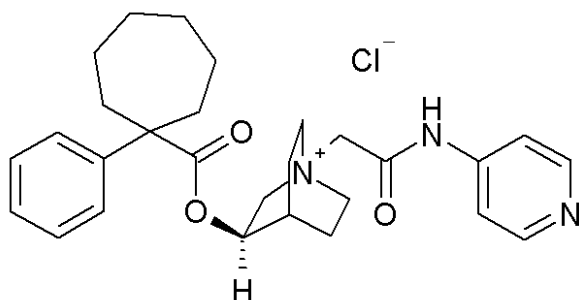
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 10.79 (s, 1H), 8.47 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 4.33 (s, 2H)。

【0153】

実施例16: (R)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-(ピリジン-4-イルカルバモイルメチル)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンクロ

10

【化53】



20

2-クロロ-N-ピリジン-4-イル-アセトアミド(実施例16a)(30 mg)を1-フェニル-シクロヘプタンカルボン酸(R)-(1-アザ-ビスクロ[2.2.2]オクト-3-イル)エステル(実施例14e)(53 mg)のアセトニトリル(1 mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で24時間撹拌した。ジエチルエーテル(2 mL)を添加し、反応混合物を濾過して、明褐色固体を得た。固体を数回ジエチルエーテルで洗浄し、真空下、40℃で乾燥させた。0-10% MeOH/ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィーでの精製により、表題化合物を白色固体として得た(20 mg)。

m/e 462 [M] $^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 11.34 (s, 1H), 8.46 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.99-1.84 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.69-1.26 (m, 9H)。

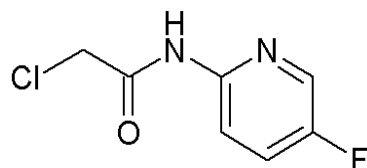
30

【0154】

実施例17: (R)-1-[(5-フルオロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンクロライド

a) 2-クロロ-N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-アセトアミド

【化54】



40

表題化合物(0.99 g、73%、白色固体)を、2-アミノ-5-フルオロ-ピリジンを使用する以外実施例14fで使用した方法に従い製造した。

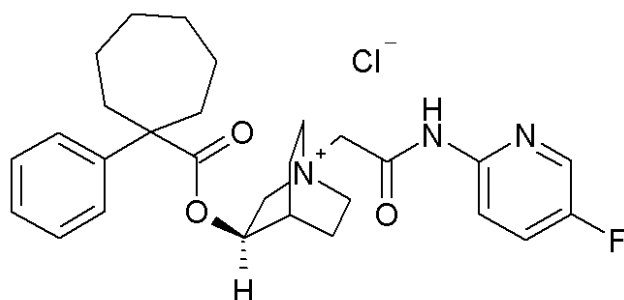
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 10.91 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 4.34 (s, 2H)。

【0155】

実施例17: (R)-1-[(5-フルオロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-

50

3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド
【化 5 5】



10

2 - クロロ - N - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド(実施例 1 7 a) (31 mg)を、1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例 1 4 e) (49 mg)のアセトニトリル(1 mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。ジエチルエーテル(2 mL)を反応混合物に添加し、白色固体を濾取し、数回ジエチルエーテルで洗浄し、真空下、40℃で乾燥させて、表題化合物(49 mg)を得た。

m/e 480 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 11.19 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.81 (dd d, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.70-1.41 (m, 9H)。

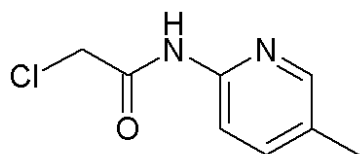
20

【0156】

実施例 1 8 : (R) - 1 - [(5 - メチル - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

a) 2 - クロロ - N - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド

【化 5 6】



30

表題化合物(0.50 g)を、2 - アミノ - 5 - ピコリンを使用する以外実施例 1 4 f で使用した方法に従い製造した。

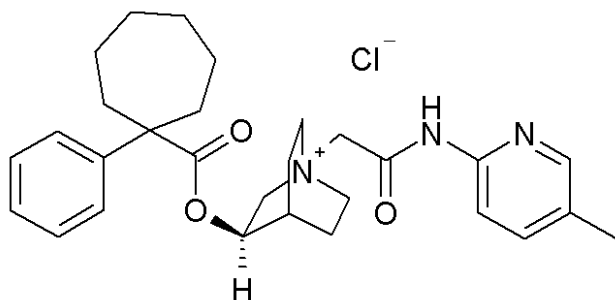
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 10.69 (s, 1H), 8.17 (dt, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)。

【0157】

実施例 1 8 : (R) - 1 - [(5 - メチル - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

40

【化 5 7】



10

表題化合物(36 mg)を、実施例 17 の製造に使用した方法に従い、2 - クロロ - N - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド(実施例 18 a)を 2 - クロロ - N - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミドの代わりに使用して製造した。

m/e 476 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 10.98 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.40-3.27 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.66-1.35 (m, 9H)。

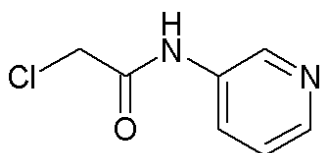
【0158】

実施例 19 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリジン - 3 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

20

a) 2 - クロロ - N - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド

【化 5 8】



3 - アミノピリジン(350 mg)および水酸化ナトリウム(0.6 g)の混合物を水(8 mL)に溶解し、反応混合物を氷浴で冷却した。クロロアセチルクロライド(1.19 mL)を滴下し、反応混合物を室温で一夜撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を濃縮し、0 - 60 % 酢酸エチル/シクロヘキサンで溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.10 g)を白色固体として得た。

30

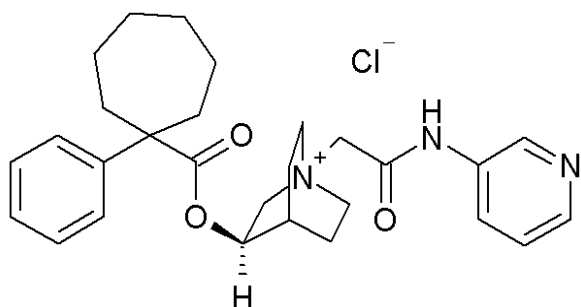
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 10.51 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 4.30 (s, 2H)。

【0159】

実施例 19 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリジン - 3 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

40

【化 5 9】



50

表題化合物(78 mg)を、実施例15にし使用した方法に準じる方法で、2-クロロ-N-ピリジン-3-イル-アセトアミドを2-ブロモ-N-ピリジン-2-イル-アセトアミドの代わりに使用して、製造した。

m/e 462 [M]⁺

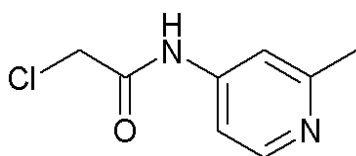
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 11.27 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.37 (ddd, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.28 (dd, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.71-1.27 (m, 9H)。

【0160】

実施例20: (R)-1-[(2-メチル-ピリジン-4-イルカルバモイル)-メチル]-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンクロライド

a) 2-クロロ-N-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-アセトアミド

【化60】



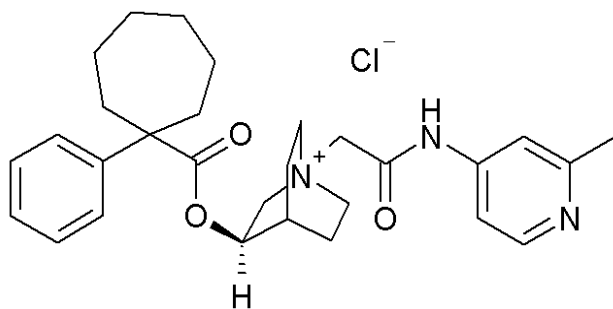
表題化合物(1.0 g)を、4-アミノ-2-メチルピリジンを使用する以外実施例14 fで使用した方法に従い製造した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 10.64 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

【0161】

実施例20: (R)-1-[(2-メチル-ピリジン-4-イルカルバモイル)-メチル]-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンクロライド

【化61】



表題化合物を実施例17の製造に使用した方法に準じる方法を使用して製造した。0-20% MeOH/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによりさらに精製して、表題化合物を白色固体として得た(57 mg)。

m/e 476 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 11.32 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.35-7.26 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.30 (dd, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.64-3.49 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.65-1.41 (m, 9H)。

【0162】

実施例21: (R)-1-フェニルカルバモイルメチル-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンブロマイド

a) 2-ブロモ-N-フェニル-アセトアミド

10

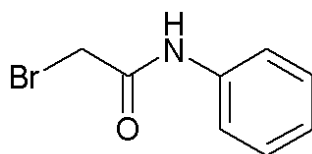
20

30

40

50

【化 6 2】



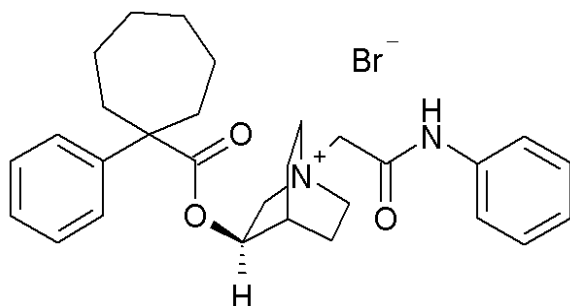
ブロモアセチルブロマイド(9.6 mL)および炭酸カリウム(11.4 g)のジクロロメタン(100 mL)溶液に、アニリン(5 mL)を、15 - 20 間にわたり、反応混合物が温くなり、白色沈殿が形成するのに注意しながら滴下した。4.5 時間後反応混合物を水に注ぎ、数分間振盪し、次いで相を分離した。有機層を水で洗浄し、小容量まで濃縮して固体の沈殿を得て、それを濾取して、副題化合物(970 mg)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.10 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 4.03 (s, 2H)。

【0 1 6 3】

実施例 2 1 : (R) - 1 - フェニルカルバモイルメチル - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化 6 3】



1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例 1 4 e)(50 mg)のアセトニトリル(1 mL)溶液に2 - ブロモ - N - フェニルアセトアミド(実施例 2 1 a)(36 mg)を添加した。反応混合物を室温で3日間攪拌した。エーテルを反応混合物に添加し、得られた固体を濾過により回収し、乾燥させて、表題化合物を無色固体として得た(39 mg)。

m/e 461 $[\text{M}]^+$

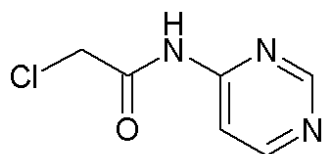
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.49 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 6H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.64-3.49 (m, 4H), 3.27 (s, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 9H)。

【0 1 6 4】

実施例 2 2 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリミジン - 4 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2 - クロロ - N - ピリミジン - 4 - イル - アセトアミド

【化 6 4】



クロロアセチルクロライド(1.22 mmol)の無水 CHCl_3 (2.4 mL)溶液を、4 - アミノピリミジン(1.11 mmol)および Et_3N (1.66 mmol)の無水 CHCl_3 (2.2 mL)中の混合物に室温でゆっくり滴下した。明黄色混合物が徐々にオレンジ色に変わり、4 時間後

反応を H_2O (1 mL) でクエンチした。15 分間攪拌後混合物を減圧下濃縮乾固し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (1 - 2 % MeOH / ジクロロメタン) で精製して、黄色固体 (122 mg) を得た。

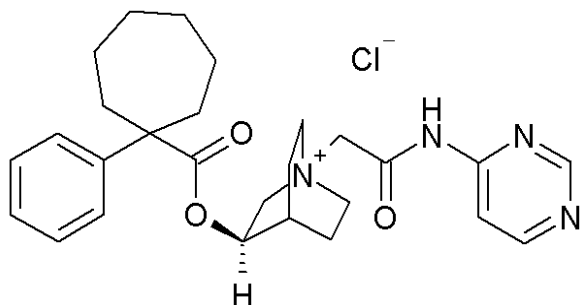
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.21 (s, 1H), 8.93-8.90 (m, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 4.40 (s, 2H)。

【0165】

実施例 22 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリミジン - 4 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

【化 65】

10



1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 14 e) (0.44 mmol) および 2 - クロロ - N - ピリミジン - 4 - イル - アセトアミド (実施例 22 a) (0.48 mmol) の無水 MeCN (2 mL) を、一緒に室温で 2.5 日間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (2 - 10 % MeOH / ジクロロメタン) で精製して、表題化合物を明黄色固体として得た (134 mg)。

20

m/e 463 $[\text{M}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.44 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 4H), 3.40-3.28 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 3H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.66-1.39 (m, 9H)。

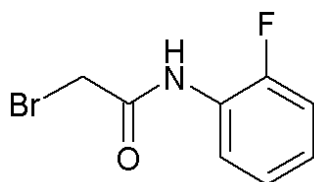
30

【0166】

実施例 23 : (R) - 1 - [(2 - フルオロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2 - ブロモ - N - (2 - フルオロ - フェニル) - アセトアミド

【化 66】



40

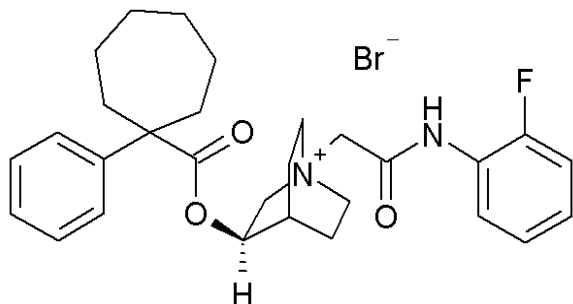
2 - フルオロアニリン (2 mL) および炭酸カリウム (4.3 g) のジクロロメタン (50 mL) 中の混合物に、ブロモアセチルプロマイド (3.6 mL) を添加した。反応混合物を 4 時間攪拌し、次いで水を添加し、相を分離した。有機層を濃縮し、残留物をエーテルで処理し、再び蒸発させて、副題化合物 (4.98 g) をクリーム色固体として得て、それをさらに精製せずに使用した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.38 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 7.18-7.09 (m, 3H), 4.05 (s, 2H)。

【0167】

50

実施例 23 : (R) - 1 - [(2 - フルオロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド
【化 67】



10

1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例 14 e)(56 mg)および 2 - ブロモ - N - (2 - フルオロ - フェニル) - アセトアミド(実施例 23 a)(44 mg)のアセトニトリル(1 mL)中の混合物を室温で 30 時間撹拌した。得られた沈殿を濾過により回収し、エーテルで洗浄し、50 で真空下乾燥させて、表題化合物(52 mg)を無色固体として得た。

m/e 479 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 10.34 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.32-7.16 (m, 8H), 5.12-5.03 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.66-1.39 (s, 9H)。

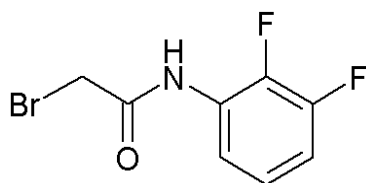
20

【0168】

実施例 24 : (R) - 1 - [(2,3 - ジフルオロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2 - ブロモ - N - (2,3 - ジフルオロ - フェニル) - アセトアミド

【化 68】



30

2,3 - ジフルオロアニリン(630 mg)および炭酸カリウム(1.01 g)のジクロロメタン(30 mL)中の混合物に、ブロモアセチルプロマイド(0.86 mL)を添加した。反応混合物を 5 時間撹拌し、次いで水を添加し、相を分離した。有機層を濃縮して、副題化合物とブロモアセチルプロマイドの 2 : 1 混合物を得た。残留物をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。揮発物を蒸発させて、副題化合物(1.15 g)を灰白色固体として得て、それをさらに精製せずに使用した。

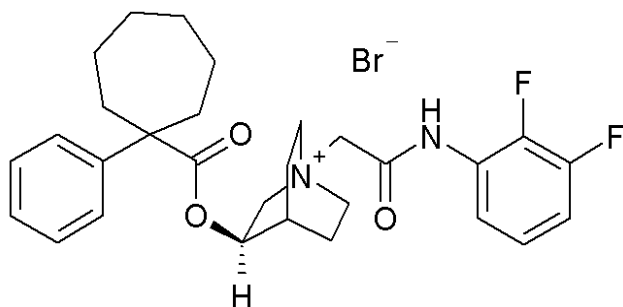
40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.38 (s, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 4.05 (d, 2H)。

【0169】

実施例 24 : (R) - 1 - [(2,3 - ジフルオロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化 6 9】



10

表題化合物(無色固体、28mg、31%)を、実施例23で使用した方法に準じる方法により、2-ブロモ-N-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-アセトアミド(実施例24a)を2-ブロモ-N-(2-フルオロ-フェニル)-アセトアミドの代わりに使用して製造した。

m/e 497 [M]⁺

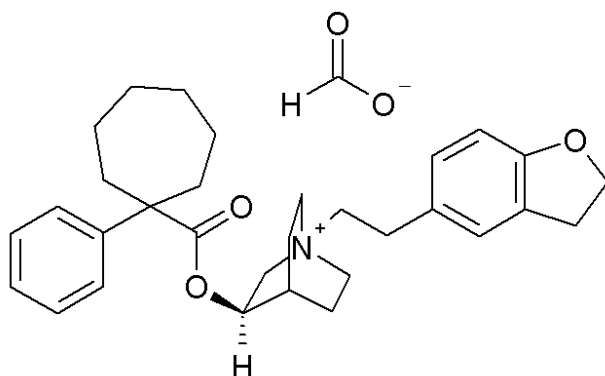
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 10.54 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.32-7.16 (m, 7H), 5.13-5.04 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 4H), 3.42-3.29 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 9H)。

【0170】

20

実施例25: (R)-1-[2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-エチル]-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンホルメート

【化 7 0】



30

1-フェニル-シクロヘプタンカルボン酸(R)-(1-アザ-ビスクロ[2.2.2]オクト-3-イル)エステル(実施例14e)(126mg)および5-(2-ブロモ-エチル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン(105mg、0.46mmol)のアセトニトリル(1.5mL)中の混合物を室温で22時間攪拌した。揮発物を蒸発させ、残留物をジクロロメタン、次いで5%、次いで10% MeOH / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。関連フラクションを合わせ、蒸発させ、残留物をジクロロメタンで摩砕して、灰白色泡状物を得た。逆相HPLC(0.1%ギ酸含有5-98% MeCN / H₂O)でさらに精製して、表題化合物(70mg)を白色ガム状固体として得た。

40

m/e 474 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.35 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.46 (t, 2H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.47-3.25 (m, 5H), 3.20-3.06 (m, 3H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.01-1.78 (m, 3H), 1.69-1.44 (m, 10H)。

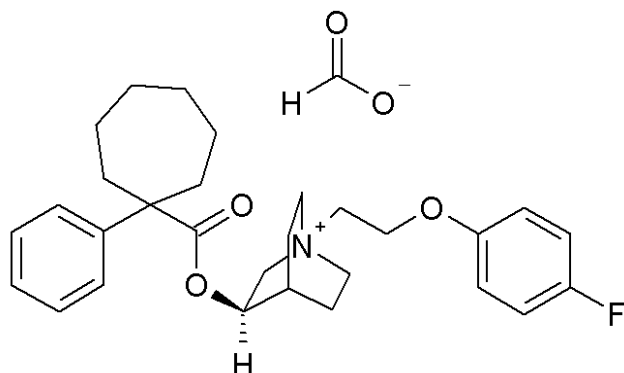
【0171】

実施例26: (R)-1-[2-(4-フルオロ-フェノキシ)-エチル]-3-(1-フェニ

50

ル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンホルメート

【化 7 1】



10

1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 1 4 e) (50 mg) および 1 - (2 - プロモエトキシ) - 4 - フルオロベンゼン (50 mg) のアセトニトリル (1 mL) 中の混合物を室温で 22 時間攪拌した。0.1% ギ酸含有 5 - 98% MeCN / H₂O を用いる分取 HPLC での精製により、表題化合物 (19 mg) を無色油状物として得た。

m/e 466 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.39 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 4H), 7.20-7.11 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 2H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 3.93 (ddd, 1H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 4H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.61-1.39 (m, 9H)。

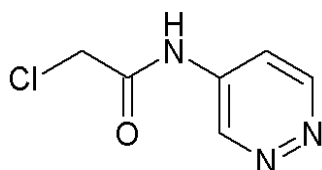
20

【0 1 7 2】

実施例 2 7 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリダジン - 4 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンホルメート

a) 2 - クロロ - N - ピリダジン - 4 - イル - アセトアミド

【化 7 2】



30

ピリダジン - 4 - イルアミン (1.0 g) の乾燥ジクロロメタン (10 mL) 溶液を、窒素下、氷浴で 0℃ に冷却した。トリエチルアミン (1.6 mL) を添加し、続いてクロロアセチルクロライド (0.92 mL) をゆっくり添加した。添加完了後氷浴を除き、反応混合物を室温にし、2 時間攪拌した。反応混合物を水 (25 mL) およびジクロロメタン (30 mL) で希釈した。固体を濾取し、ペンタン、水およびさらにペンタンで洗浄して、副題化合物 (0.87 g、48%) を褐色固体として得た。

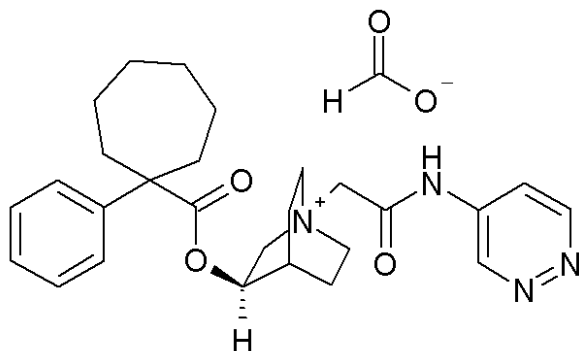
40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 11.17 (s, 1H), 9.33 (dd, 1H), 9.07 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 4.39 (s, 2H)。

【0 1 7 3】

実施例 2 7 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリダジン - 4 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンホルメート

【化 7 3】



10

2 - クロロ - N - ピリダジン - 4 - イル - アセトアミド(実施例 2 7 a)(5 8 mg)を、1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例 1 4 e)(1 0 0 mg)のアセトニトリル(2 mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。ジエチルエーテル(2 mL)を反応混合物に添加し、1 5 分間攪拌した。固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下、4 0 で一夜乾燥させた。濾液を蒸発させ、固体と合わせ、0 - 1 5 % MeOH / ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィーで精製した。逆相分取 HPLC で 0 . 1 % 酢酸含有 1 5 % MeCN / H₂O で 1 % / 分上昇させる勾配でさらに精製して、表題化合物(1 9 mg)を無色ガム状物として得た。

20

m/e 463 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.17 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 4.04 (dd, 1H), 3.66 (d, 2H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.56-1.42 (m, 9H)。

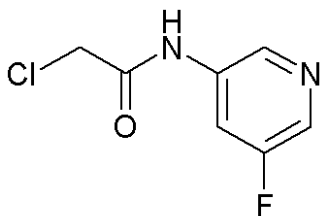
【0 1 7 4】

実施例 2 8 : (R) - 1 - [(5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

30

a) 2 - クロロ - N - (5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - アセトアミド

【化 7 4】



3 - アミノ - 5 - フルオロピリジン(1 g)の乾燥ジクロロメタン(1 0 mL)溶液を、窒素下、氷浴で 0 に冷却した。トリエチルアミン(1 . 3 6 mL)を添加し、続いてクロロアセチルクロライド(0 . 7 8 mL)をゆっくり添加した。添加完了後、氷浴を除き、反応混合物を室温にし、2 時間攪拌した。反応混合物を水(2 5 mL)およびジクロロメタン(3 0 mL)で希釈した。有機層を水(2 × 2 0 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、粗生成物を得た。0 - 3 0 % 酢酸エチル / シクロヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、副題化合物(1 . 0 g)を黄褐色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 10.77 (s, 1H), 8.56 (t, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.04 (dt, 1H), 4.33 (s, 2H)。

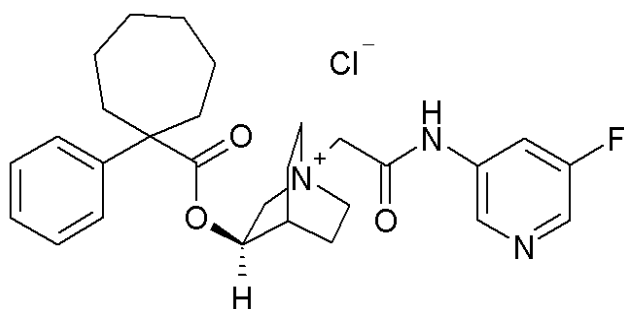
【0 1 7 5】

実施例 2 8 : (R) - 1 - [(5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

50

. 2]オクタンクロライド

【化 7 5】



10

2 - クロロ - N - (5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - アセトアミド (実施例 2 8 a) (5 3 mg) を 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) エステル (実施例 1 4 e) (8 4 mg) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で 2 4 時間撹拌した。固体を濾取し、真空下、4 0 で乾燥させて、表題化合物 (4 7 mg、3 5 %) を白色固体として得た。

m/e 480 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 11.53 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.99 (dt, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H)。

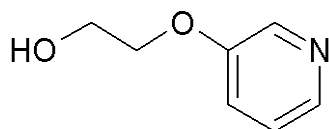
20

【 0 1 7 6 】

実施例 2 9 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - [2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - エチル] - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンホルメート

a) 2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - エタノール

【化 7 6】



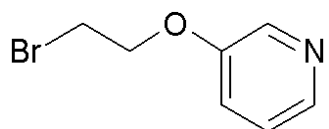
30

副題化合物 (0 . 9 9 g、6 3 %) を W O 2 0 0 4 / 0 0 0 8 2 9 に記載の方法に従って製造した。

【 0 1 7 7 】

b) 3 - (2 - ブロモ - エトキシ) - ピリジン

【化 7 7】



40

2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - エタノール (2 0 0 mg) の 5 mL ジクロロメタン溶液を 0 に冷却し、四臭化炭素 (5 2 4 mg)、続いてトリフェニルホスフィン (4 1 5 mg) で少しずつ添加した。反応混合物を 0 で 3 0 分間、次いで室温で 4 5 分間撹拌した。揮発物を蒸発させ、残留物を 0 - 1 0 0 % E t O A c / ペンタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (2 0 4 mg) を無色液体として得て、それをさらに精製せずに使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.34 (dd, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.35 (t, 2H), 3.66 (t, 2H)。

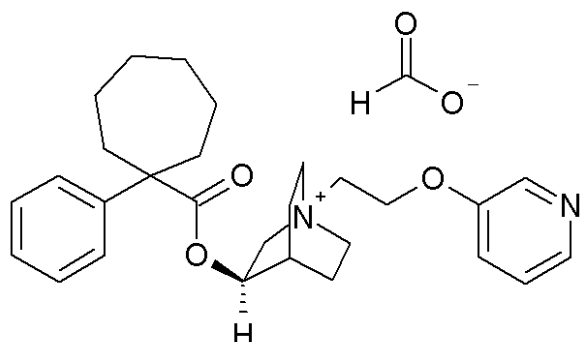
【 0 1 7 8 】

実施例 2 9 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - [2 - (

50

ピリジン - 3 - イルオキシ) - エチル] - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンホル
メート

【化 7 8】



10

表題化合物(10 mg、13%、無色ガム状物)を、実施例 25 の製造に使用した方法に準
じる方法を使用して、3-(2-ブromo-エトキシ)-ピリジン(実施例 29 b)を5-(2-
-ブromo-エチル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾフランの代わりに使用して製造した。

m/e 449 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.38-7.3
3 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.51-4.39 (m
, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.57-3.37 (m, 3H), 3.14-3.05 (m, 1H
) , 2.36-2.22 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1
.62-1.38 (m, 9H)。

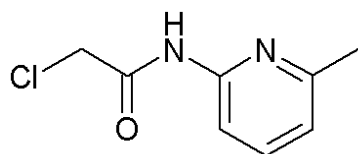
20

【0179】

実施例 30 : (R) - 1 - [(6-メチル-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル] - 3
- (1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.
2]オクタンクロライド

a) 2-クロロ-N-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド

【化 7 9】



30

副題化合物(0.95 g、58%、白色固体)を、実施例 28 a の製造に使用した方法に
準じる方法を使用して、2-アミノ-6-ピコリンを3-アミノ-5-フルオロピリジンの
代わりに使用して、製造した。

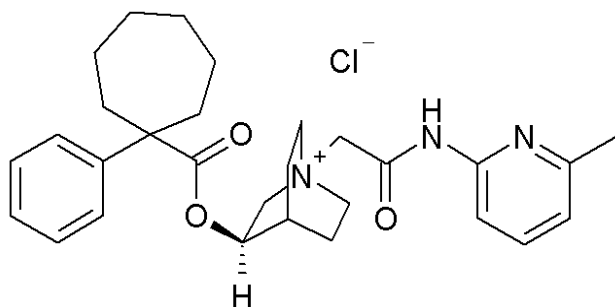
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 10.73 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.03-6.9
6 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)。

【0180】

実施例 30 : (R) - 1 - [(6-メチル-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル] - 3
- (1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.
2]オクタンクロライド

40

【化 8 0】



10

表題化合物(34 mg、43%、白色固体)を、実施例17の製造に使用した方法に準じる方法を使用して、2-クロロ-N-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミド(実施例30a)を2-クロロ-N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-アセトアミドの代わりに使用して、製造した。

m/e 476 [M]⁺

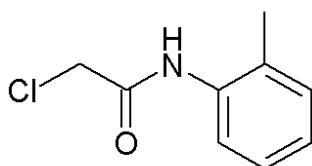
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 11.01 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.06 (ddd, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.38-3.29 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 9H)。

【0181】

20

実施例31: (R)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-(o-トリルカルバモイル-メチル)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンプロマイド a) 2-クロロ-N-o-トリル-アセトアミド

【化 8 1】



副題化合物(0.83 g、49%、灰白色固体)を、実施例28aの製造に使用した方法に準じる方法を使用して、o-トリルイジンを3-アミノ-5-フルオロピリジンの代わりに使用して、製造した。

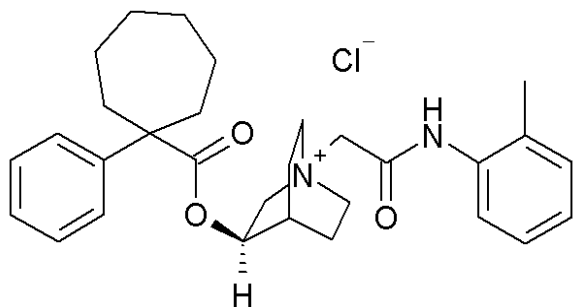
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.62 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23-7.08 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)。

【0182】

実施例31: (R)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-(o-トリルカルバモイル-メチル)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化 8 2】



40

表題化合物(25 mg、35%、白色固体)を、実施例17の製造に使用した方法に準じる方法を使用して、2-クロロ-N-o-トリル-アセトアミド(実施例31a)を2-クロロ-N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-アセトアミドの代わりに使用して、製造

50

した。

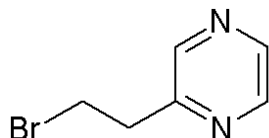
m/e 475 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 10.26 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.23-7.09 (m, 4H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.31 (dd, 2H), 4.07 (ddd, 1H), 3.68-3.52 (m, 4H), 3.40-3.31 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H) 1.65-1.39 (m, 9H)。

【0183】

実施例 32 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (2 - ピラジン - 2 - イル - エチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド
a) 2 - (2 - ブロモ - エチル) - ピラジン

【化83】

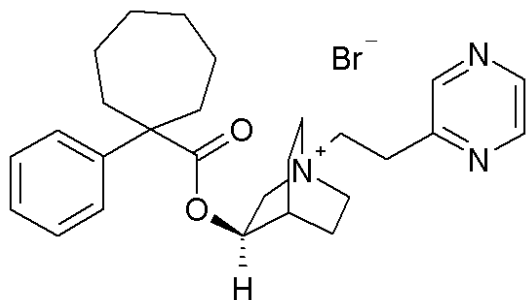


2 - (2' - ヒドロキシエチル)ピラジン(0.91 g)の30 mL ジクロロメタン溶液に、0 で、四臭化炭素(2.65 g)、続いてトリフェニルホスフィン(2.1 g)を少しずつ添加した。溶液は極めて暗い色になった。1時間攪拌後反応混合物をHMN珪藻土に吸着させ、0 - 5% MeOH / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、クリーム色固体(3.07 g)を得て、それを0 - 50% EtOAc / ペンタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーでさらに精製して、副題化合物(0.47 g、34%)を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.56-8.48 (m, 3H), 3.78 (t, 2H), 3.37 (t, 2H)。

【0184】

実施例 32 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (2 - ピラジン - 2 - イル - エチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド
【化84】



2 - (2 - ブロモ - エチル) - ピラジン(実施例 32 a)(43 mg)を、1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例 14 e)(50 mg)のアセトニトリル(1 mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で68時間攪拌した。揮発物を蒸発させ、生成物を0 - 20% MeOH / ジクロロメタン0 - 20% MeOH / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。関連フラクションを合わせ、濃縮し、ジクロロメタンに溶解し、濾取し、蒸発させて、表題化合物(30 mg)を黄色ガム状ガラスとして得た。

m/e 434 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.60 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 5.05-4.98 (m, 1H), 3.86 (ddd, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.49-3.30 (m, 3H), 3.24-3.12 (m, 3H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.57-1.37 (m, 9H)。

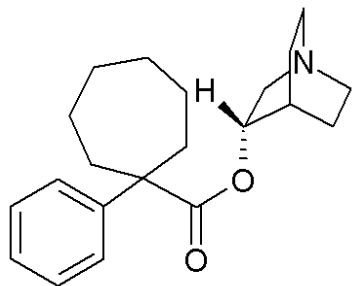
【0185】

実施例 33 : (S) - 1 - (3 - フェノキシ - プロピル) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘブ

タンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンホルメート

a) 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(S) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル

【化 8 5】



10

(S) - (+) - 3 - キヌクリジノール(299 mg)および1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸メチルエステル(実施例14d)(455 mg)の6.5 mL 乾燥トルエン溶液を、窒素下、水素化ナトリウムの60%分散(94 mg)で処理し、混合物を24時間加熱還流し、次いで室温に冷却し、終末の間静置した。EtOAcおよび飽和NaHCO₃(水性)を添加し、相を分離した。水性相をEtOAc(×3)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、粗生成物を得た。0 - 10% MeOH / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、副題化合物(384 mg)を黄色油状物として得た。

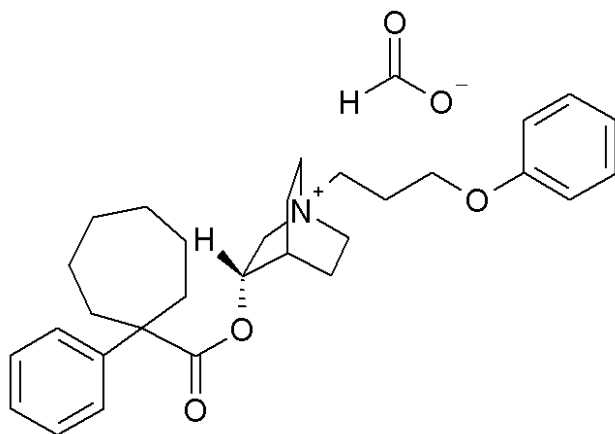
20

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.39-7.27 (m, 4H), 7.25-7.14 (m, 1H), 4.80 (dt, 1H), 3.16 (ddd, 1H), 2.83-2.64 (m, 3H), 2.56-2.34 (m, 4H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.72-1.44 (m, 11H), 1.38-1.25 (m, 1H)。

【0186】

実施例33: (S) - 1 - (3 - フェノキシ - プロピル) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンホルメート

【化 8 6】



30

3 - フェノキシプロピルプロマイド(0.026 mL)の混合物を1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(S) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例33a)(50 mg)のアセトニトリル(1 mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で72時間攪拌し、次いで50℃で3日間加熱した。揮発物を蒸発させ、残留物を、0 - 10% MeOH / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、57 mgの吸湿性泡状物を得た。0.1%ギ酸含有5 - 95% MeCN / H₂Oで溶出するC18カラムを使用する逆相HPLCで30分間精製して、表題化合物(43 mg)を油状物として得た。

40

m/e 462 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.38 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 6H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 3H), 5.07-4.97 (m, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.44-3.2

50

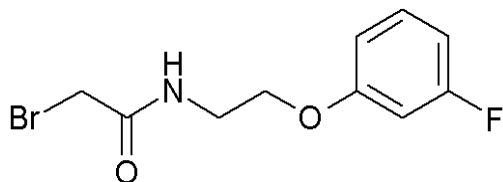
6 (m, 5H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.16-1.77 (m, 7H), 1.69-1.43 (m, 10H)。

【0187】

実施例34：(R)-1-{[2-(3-フルオロ-フェノキシ)-エチルカルバモイル]-メチル}-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2-ブロモ-N-[2-(3-フルオロ-フェノキシ)-エチル]-アセトアミド

【化87】



10

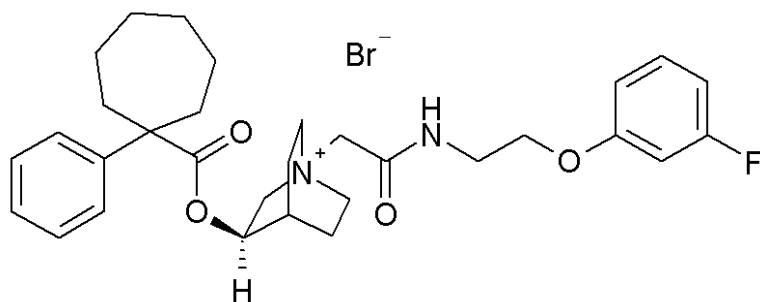
2-(3-フルオロフェノキシ)エチルアミン(0.93 g)および炭酸カリウム(1.24 g)のジクロロメタン(20 mL)の混合物を、0 で、プロモアセチルプロマイド(1.04 mL)で処理した。反応混合物を0 で30分間、次いで室温で6時間撹拌した。水を添加し、混合物を発泡が止むまで撹拌した。有機層を分離し、有機層を蒸発させて、粗生成物を得て、それを0-50% EtOAc/ペンタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、副題化合物(1.17 g)を褐色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.24 (dt, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.71-6.66 (m, 2H), 6.63 (dt, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.71 (q, 2H)。

【0188】

実施例34：(R)-1-{[2-(3-フルオロ-フェノキシ)-エチルカルバモイル]-メチル}-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化88】



30

表題化合物(70 mg、76%、黄色泡状物)を実施例32の製造に使用した方法に準じる方法により2-ブロモ-N-[2-(3-フルオロ-フェノキシ)-エチル]-アセトアミド(実施例34 a)を2-(2-ブロモ-エチル)-ピラジンの代わりに使用して、製造した。

m/e 523 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.74 (t, 1H), 7.33-7.23 (m, 5H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.79-6.71 (m, 3H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 5H), 3.57-3.40 (m, 6H), 3.33-3.22 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.10 (d, 2H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.62-1.40 (m, 9H)。

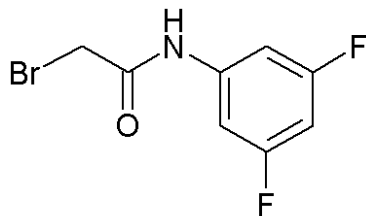
【0189】

実施例35：(R)-1-[(3,5-ジフルオロ-フェニルカルバモイル)-メチル]-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2-ブロモ-N-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-アセトアミド

40

【化 8 9】



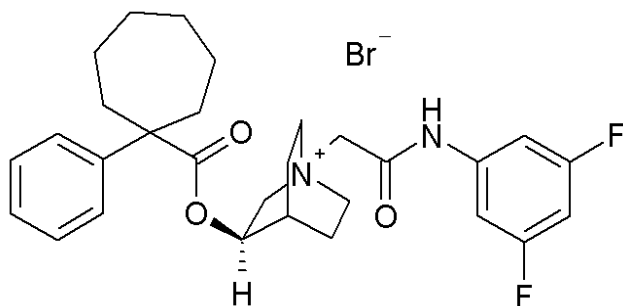
副題化合物(2.02 g、無色蠟状固体)を、3,5-ジフルオロアニリンを2,6-ジフルオロアニリンの代わりに使用する以外、実施例38aの製造に使用した方法に準じる方法を使用して製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.17 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.63 (td, 1H), 4.02 (s, 2H)。

【0190】

実施例35: (R)-1-[(3,5-ジフルオロ-フェニルカルバモイル)-メチル]-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化 9 0】



2-ブロモ-N-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-アセトアミド(42 mg)(実施例35a)および1-フェニル-シクロヘプタンカルボン酸(R)-(1-アザ-ビスクロ[2.2.2]オクト-3-イル)エステル(実施例14e)(50 mg)のMeCN(1 mL)中の混合物を室温で72時間撹拌した。固体沈殿を濾取し、エーテルで洗浄し、50℃で、真空下に一夜乾燥させた。母液を蒸発させ、エーテルで処理し、得られた固体を濾取した。固体を合わせ、熱イソプロピルアルコールから結晶化させて、表題化合物(15 mg)を無色固体として得た。

m/e 497 $[\text{M}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.89 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 7H), 7.01 (tt, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.43-3.32 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.65-1.41 (m, 9H)。

【0191】

実施例36: (R)-1-[2-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-エチル]-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンホルメート

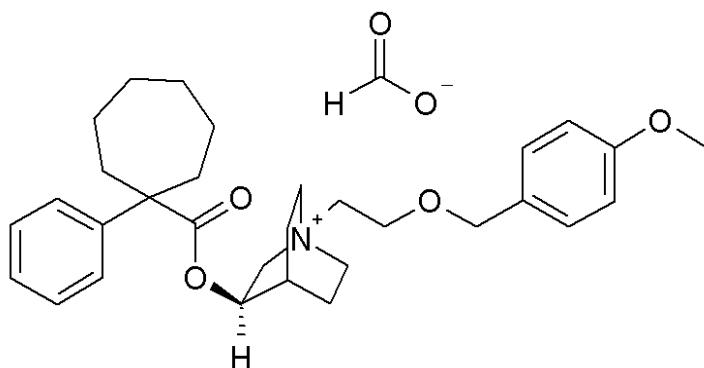
10

20

30

40

【化 9 1】



10

1 - (2 - ブロモ - エトキシメチル) - 4 - メトキシ - ベンゼン (42 mg) および 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 14 e) (50 mg) の MeCN (1 mL) 中の混合物を室温で 16 時間撹拌し、次いで 80 °C で、窒素下、一夜加熱した。さらに 1.1 当量の 1 - (2 - ブロモ - エトキシメチル) - 4 - メトキシ - ベンゼンを添加し、混合物を 80 °C でさらに 48 時間加熱した。揮発物を蒸発させ、粗生成物を 0 - 10 % の 10 % 濃 NH₃ / MeOH 溶液のジクロロメタン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、61 mg の油状物を得て、それを 220 nm で UV 検出しながら 0.1 % ギ酸含有 5 - 95 % MeOH / H₂O で溶出する逆相 HPLC (Gemini 5 μM C6 フェニルカラム) で 30 分間にわたりさらに精製した。関連フラクションを合わせ、蒸発させて、表題化合物 (34 mg) を油状物として得た。

20

m/e 492 [M]⁺

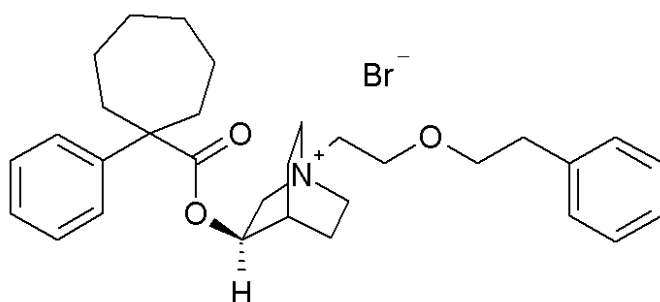
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.48 (s, 1H), 7.31-7.16 (m, 7H), 6.91-6.86 (m, 2H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 2H), 3.92-3.63 (m, 6H), 3.46-3.29 (m, 5H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.15-1.86 (m, 4H), 1.75-1.51 (m, 10H)。

【0192】

実施例 37: (R) - 1 - (2 - フェネチルオキシ - エチル) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

30

【化 9 2】



40

表題化合物 (68 mg, 77 %、ガム状固体) を、実施例 36 に使用した方法に準じる方法に従い、[2 - (2 - ブロモ - エトキシ) - エチル] - ベンゼンを 1 - (2 - ブロモ - エトキシメチル) - 4 - メトキシ - ベンゼンの代わりに使用して、製造した。

m/e 476 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 7.32-7.11 (m, 10H), 5.00-4.92 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.41-3.11 (m, 6H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.38-2.21 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.67-1.32 (m, 10H)。

【0193】

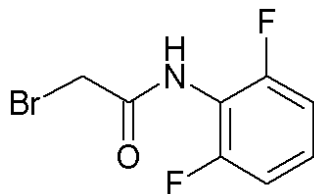
実施例 38: (R) - 1 - [(2,6 - ジフルオロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 3 - (

50

1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2 - ブロモ - N - (2,6 - ジフルオロ - フェニル) - アセトアミド

【化93】



10

2,6 - ジフルオロアニリン(1.12 g)および炭酸カリウム(1.8 g)の50 mL ジクロロメタン中の混合物に、ブロモアセチルプロマイド(1.5 mL)を添加し、混合物を室温で17時間撹拌した。水を添加し、混合物を数時間撹拌し、次いで相を疎水性フリットで分離し、有機層を蒸発させた。粗生成物を0 - 100% EtOAc / シクロヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、副題化合物(0.92 g)を白色固体として得た。

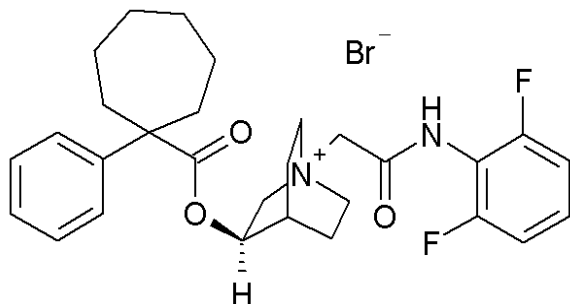
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.74 (s, 1H), 7.31-7.21 (m, 1H), 6.98 (t, 2H), 4.08 (s, 2H)。

【0194】

実施例38: (R) - 1 - [(2,6 - ジフルオロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

20

【化94】



30

2 - ブロモ - N - (2,6 - ジフルオロ - フェニル) - アセトアミド(実施例38a)(42 mg)および1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例14e)(50 mg)のMeCN(1 mL)中の混合物を室温で19時間撹拌した。さらに20 mg 2 - ブロモ - N - (2,6 - ジフルオロ - フェニル) - アセトアミドを添加し、撹拌をさらに22時間続けた。揮発物を蒸発させ、残留物を0 - 10% MeOH / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(41 mg)を無色泡状物として得た。

m/e 497 $[\text{M}]^+$

40

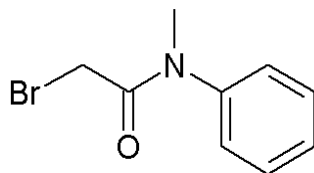
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.40 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 3H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 4H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.68-1.25 (m, 9H)。

【0195】

実施例39: (R) - 1 - [(メチル - フェニル - カルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンホルメート

a) 2 - ブロモ - N - メチル - N - フェニル - アセトアミド

【化 9 5】



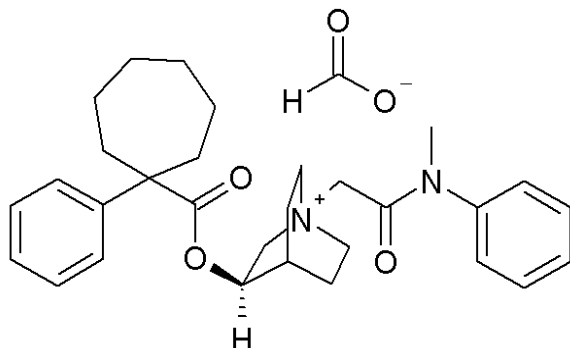
N - メチルアニリン (5 mL) および炭酸カリウム (9.6 g) の 100 mL ジクロロメタン中の混合物にプロモアセチルブロマイド (8.1 mL) を添加した (発熱)。混合物を 4.5 時間攪拌し、次いで水を添加した。相を分離し、有機層を濃縮した。粗生成物を 0 - 100 % EtOAc / シクロヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。関連フラクションを合わせ、蒸発させ、残留物をジクロロメタンに取り込み、水で洗浄した。有機層をさらなる水と数分間攪拌し、次いで層を分離した。有機層の蒸発により、副題化合物 (10.2 g) を麦わら色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.50-7.36 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.31 (s, 3H)。

【0196】

実施例 39 : (R) - 1 - [(メチル - フェニル - カルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンホルメート

【化 9 6】



2 - ブロモ - N - メチル - N - フェニル - アセトアミド ((実施例 39 a) (38 mg) および 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 14 e) (50 mg) の 1 mL MeCN 中の混合物を室温で 48 時間攪拌した。揮発物を蒸発させ、残留物を 0 - 10 % MeOH / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。0.1 % ギ酸含有 20 - 90 % MeCN / H_2O で溶出する逆相 HPLC でさらに精製して、表題化合物 (17 mg) を無色ガム状物として得た。

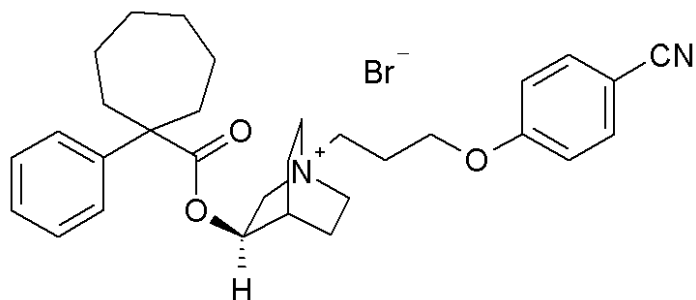
m/e 475 $[\text{M}]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 with a drop of TFA-D): 8.08 (s, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.39 (dd, 3H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 1H), 5.09-4.98 (m, 1H), 4.01-3.83 (m, 3H), 3.61-3.34 (m, 5H), 3.16-3.09 (s, 3H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 3H), 1.71-1.36 (m, 10H)。

【0197】

実施例 40 : (R) - 1 - [3 - (4 - シアノ - フェノキシ) - プロピル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化 9 7】



10

4 - (3 - ブロモ - プロポキシ) - ベンゾニトリル (41 mg) および 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 14 e) (52 mg) の MeCN (1 mL) 中の混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで窒素下、80℃でさらに 16 時間加熱した。揮発物を蒸発させ、残留物をエーテルで摩砕して、灰白色固体を得て、それを EtOAc で摩砕し、真空下で乾燥させて、表題化合物 (61 mg) を白色固体として得た。

m/e 487 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.78-7.73 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.82 (ddd, 1H), 3.43-3.26 (m, 5H), 3.21-3.08 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 4H), 1.99-1.78 (m, 3H), 1.68-1.43 (m, 10H)。

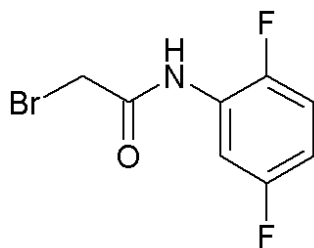
20

【0198】

実施例 41: (R) - 1 - [(2,5 - ジフルオロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2 - ブロモ - N - (2,5 - ジフルオロ - フェニル) - アセトアミド

【化 9 8】



30

副題化合物 (3.6 g、90%、オレンジ色固体を、実施例 38 a の製造に使用した方法に準じる方法により、2,5 - ジフルオロアニリンを 2,6 - ジフルオロアニリンの代わりに使用して、製造した。

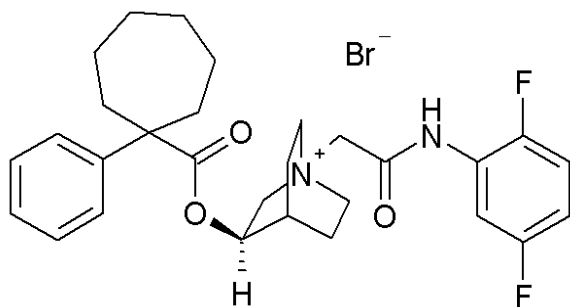
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.42 (s, 1H), 8.13 (ddd, 1H), 7.08 (ddd, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 4.04 (s, 2H)。

【0199】

実施例 41: (R) - 1 - [(2,5 - ジフルオロ - フェニルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

40

【化 9 9】



10

2 - ブロモ - N - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - アセトアミド (実施例 4 1 a) (4 7 mg) および 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) エステル (実施例 1 4 e) (5 6 mg) の M e C N (1 mL) 中の混合物を室温で 3 0 時間撹拌した。得られた沈殿を濾取し、エーテルで洗浄し、5 0 °C で、真空下に一夜乾燥させて、表題化合物 (6 5 mg) を無色固体として得た。

m/e 497 [M]⁺

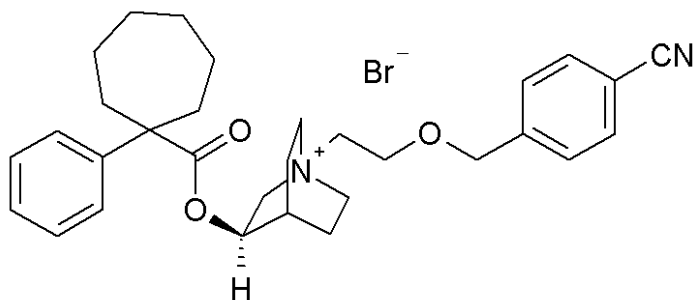
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.51 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.05 (dd, 1H), 3.61-3.48 (m, 4H), 3.42-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.66-1.41 (m, 9H)。

20

【 0 2 0 0 】

実施例 4 2 : (R) - 1 - [2 - (4 - シアノ - ベンジルオキシ) - エチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンプロマイド

【化 1 0 0】



30

4 - (2 - ブロモ - エトキシメチル) - ベンゾニトリル (4 1 mg, 0 . 1 7 mmol) および 1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) エステル (実施例 1 4 e) (5 1 mg) の M e C N (1 mL) 中の混合物を室温で 1 6 時間撹拌し、次いで 8 0 °C で、窒素下、一夜加熱した。得られた固体を濾取し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物 (7 0 mg) を白色固体として得た。

m/e 487 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) : 7.80 (dd, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.31-7.22 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.94-3.78 (m, 3H), 3.56-3.35 (m, 5H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 2H), 2.08 (d, 2H), 1.98-1.77 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.60-1.38 (m, 9H)。

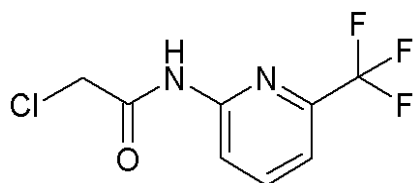
40

【 0 2 0 1 】

実施例 4 3 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - [(6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンクロライド

a) 2 - クロロ - N - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド

【化 1 0 1】



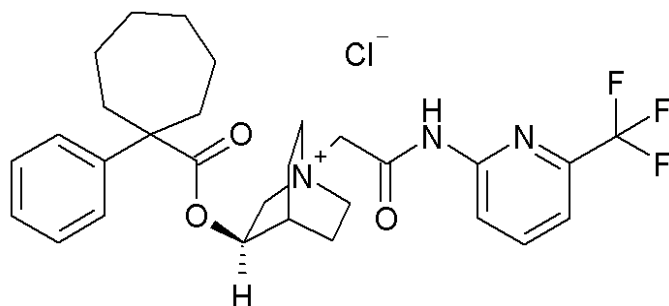
副題化合物(1.1 g、定量的、白色固体)を、実施例 1 4 f の製造に使用した方法に準
 じる方法により、2 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジンを2 - アミノ - ピリジ
 ンの代わりに使用し、クロロアセチルクロライドを0 ではなく室温で添加して、製造し
 た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.90 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.22 (s, 2H)。

【 0 2 0 2】

実施例 4 3 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - [(6 -
 トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 1 - アゾニア - ビシ
 クロ[2.2.2]オクタンクロライド

【化 1 0 2】



表題化合物(6.6 mg、7.6 %、白色固体)を、実施例 1 4 の製造に使用した方法に準じる
 方法により、2 - クロロ - N - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド(実
 施例 4 3 a)を2 - クロロ - N - ピリジン - 2 - イル - アセトアミドの代わりに使用して
 、製造した。

m/e 530 $[\text{M}]^+$

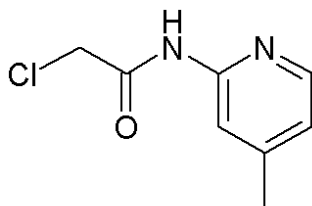
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.48 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.14 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 9H)。

【 0 2 0 3】

実施例 4 4 : (R) - 1 - [(4 - メチル - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 -
 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.
 2]オクタンクロライド

a) 2 - クロロ - N - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド

【化 1 0 3】



副題化合物(1.3 g、7.4 %、固体)を、実施例 1 4 f の製造に使用した方法に準じる
 方法により、2 - アミノ - 4 - メチルピリジンを2 - アミノ - ピリジンの代わりに使用し

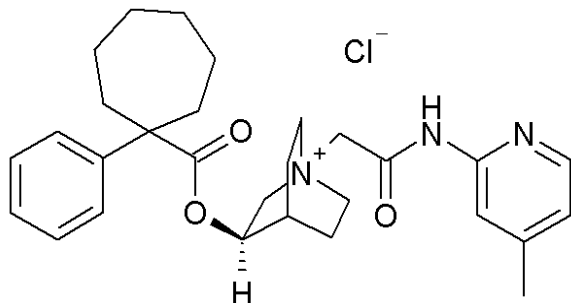
、そしてクロロアセチルクロライドを 0 ではなく室温で添加して、製造した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.77 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。

【0204】

実施例 44: (R) - 1 - [(4 - メチル - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

【化104】



10

1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例 14 e)(100 mg)の 1 mL MeCN 溶液に、2 - クロロ - N - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド(実施例 44 a)(62 mg)、混合物を室温で 21 時間撹拌した。沈殿を濾取し、50 で真空下乾燥させて、表題化合物(80 mg)を白色固体として得た。

20

m/e 476 [M]⁺

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.98 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.40-3.29 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 5H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.73-1.31 (m, 9H)。

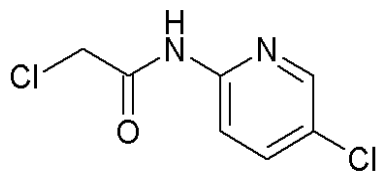
【0205】

実施例 45: (R) - 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

30

a) 2 - クロロ - N - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド

【化105】



副題化合物(0.33 g、20%)を、実施例 14 f の製造に使用した方法に準じる方法により、2 - アミノ - 5 - クロロピリジン(2 - アミノ - ピリジンの代わりに使用して、製造し、クロロアセチルクロライドを 0 ではなく室温で添加して、製造した。

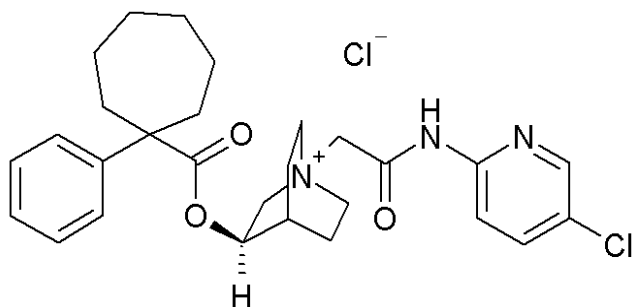
40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.80 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 4.20 (d, 2H)。

【0206】

実施例 45: (R) - 1 - [(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

【化 1 0 6】



10

表題化合物(103mg、63%、白色固体)を、実施例44の製造に使用した方法に準じる方法により、2-クロロ-N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アセトアミド(実施例45a)を2-クロロ-N-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-アセトアミドの代わりに使用して、製造した。

m/e 496 [M]⁺

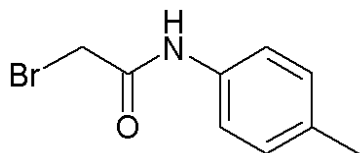
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 11.26 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.12-5.03 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.99-1.84 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H)。

【0207】

20

実施例46: (R)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-(p-トリルカルバモイル-メチル)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンプロマイド a) 2-ブロモ-N-p-トリル-アセトアミド

【化 1 0 7】



p-トリルイジン(2.35g)の100mL ジクロロメタン輸液に、炭酸カリウム(6.21g)を添加した。反応混合物をアルゴンでフラッシュし、次いでブロモアセチルブロマイド(1.6mL)を滴下し、次いで反応混合物を17時間攪拌した。水を添加し、層を分離した。有機層をシクロヘキサンで処理し、体積を減らして固体を沈殿させ、それを濾取して、副題化合物(2.67g)を灰白色固体として得た。

30

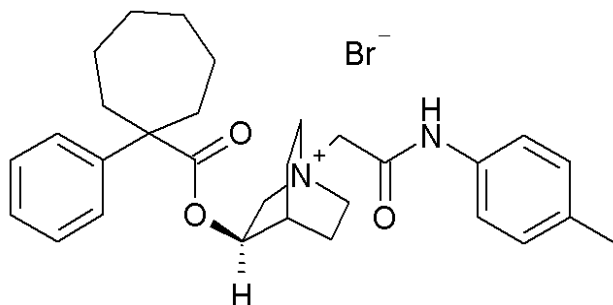
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.06 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。

【0208】

実施例46: (R)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-(p-トリルカルバモイル-メチル)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化 1 0 8】

40



1-フェニル-シクロヘプタンカルボン酸(R)-(1-アザ-ビスクロ[2.2.2]オク

50

ト - 3 - イル)エステル(実施例 1 4 e)(5 1 mg)のアセトニトリル(1 mL)に 2 - ブロモ - N - p - トリル - アセトアミド(実施例 4 6 a)(3 9 mg)を添加した。反応を室温で一夜攪拌し、アセトニトリルを減圧下除去した。物質をアセトニトリル / 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物を無色固体として得た(1 6 mg)。

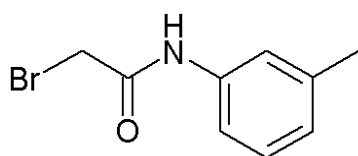
m/e 475 [M]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆): 10.40 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.13 (d, 2H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 4H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 9H)。

【0 2 0 9】

実施例 4 7 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (m - トリルカルバモイル - メチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド a) 2 - ブロモ - N - m - トリル - アセトアミド

【化 1 0 9】



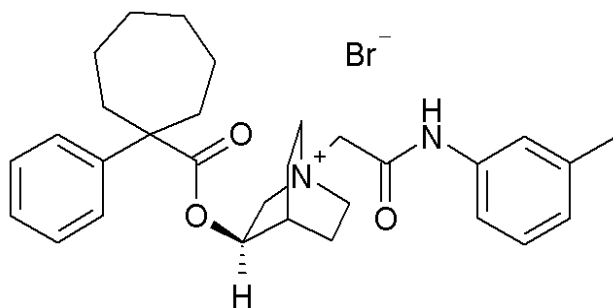
m - トリルイジン(5.35 g)の150 mL ジクロロメタン溶液に、炭酸カリウム(17.3 g)を添加した。反応混合物をアルゴンでフラッシュし、次いでプロモアセチルプロマイド(3.6 mL)を~15分間にわたり滴下し、反応混合物を2.5時間攪拌した。水を添加し、層を分離した。有機層を蒸発させ、残留物をEtOAc / シクロヘキサンで処理した。沈殿を濾取し、廃棄した。母液を蒸発させ、0 - 100 % EtOAc / シクロヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、副題化合物(6.13 g)を灰白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.06 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.27-7.21 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)。

【0 2 1 0】

実施例 4 7 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (m - トリルカルバモイル - メチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化 1 1 0】



1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例 1 4 e)(5 0 mg)のアセトニトリル(1 mL)溶液に、2 - ブロモ - N - m - トリル - アセトアミド(実施例 4 7 a)(3 8 mg)を添加した。反応を室温で26時間攪拌し、アセトニトリルを減圧下除去した。物質を0 - 10 % MeOH / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(3 7 mg)を無色泡状物として得た。

m/e 475 [M]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆): 10.40 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 5H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.14 (q, 2H), 4.11-4.01 (m, 1H),

10

20

30

40

50

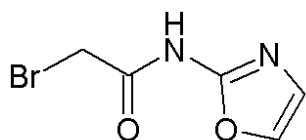
3.64-3.48 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 5H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H)。

【0211】

実施例48：(R)-1-(オキサゾール-2-イルカルバモイルメチル)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2-ブロモ-N-オキサゾール-2-イル-アセトアミド

【化111】



10

ブロモアセチルプロマイド(0.44 mL)の乾燥CHCl₃(5 mL)溶液を、2-アミノ-1,3-オキサゾール(0.39 g)およびトリエチルアミン(0.96 mL)の乾燥CHCl₃(9.2 mL)懸濁液に室温で滴下した。褐色混合物を16時間攪拌し、次いでH₂O(2 mL)でクエンチし、20分間攪拌し、その後減圧下で濃縮して、明褐色固体を得た。粗生成物を1-3% MeOH/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(0.56 g)を灰白色固体として得た。

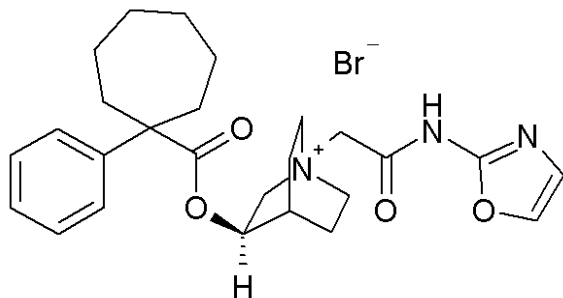
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 11.61 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.11 (s, 2H)。

20

【0212】

実施例48：(R)-1-(オキサゾール-2-イルカルバモイルメチル)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化112】



30

1-フェニル-シクロヘプタンカルボン酸(R)-(1-アザ-ビスクロ[2.2.2]オクト-3-イル)エステル(実施例14e)(0.31 mmol)および2-ブロモ-N-オキサゾール-2-イル-アセトアミド(実施例48a)(0.31 mmol)を、無水MeCN中、室温で18時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、黄色固体を、0-15% MeOH/ジクロロメタンで溶出するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(100 mg)を白色固体として得た。

40

m/e 452 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆, 353K): 7.67 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 4H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.14-5.05 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 3H), 3.66-3.56 (m, 4H), 3.52-3.40 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.10-1.86 (m, 3H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.70-1.47 (m, 9H)。

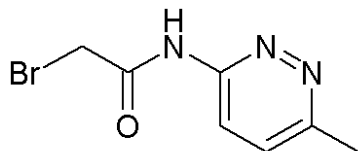
【0213】

実施例49：(R)-1-[(6-メチル-ピリダジン-3-イルカルバモイル)-メチル]-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2-ブロモ-N-(6-メチル-ピリダジン-3-イル)-アセトアミド

50

【化 1 1 3】



ブromoアセチルブromaid(0.22 mL)の乾燥CHCl₃(4 mL)溶液を、3-アミノ-6-メチルピリダジン(0.24 g)およびトリエチルアミン(0.47 mL)の乾燥CHCl₃(4.5 mL)の懸濁液に室温で添加した。褐色混合物を3.5時間攪拌し、次いでH₂O(1.5 mL)でクエンチし、20分間攪拌し、その後減圧下で濃縮して、褐色固体を得た。粗生成物を1-2% MeOH/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。関連フラクションを合わせ、蒸発させて、表題化合物(0.20 g)をピンク色

10

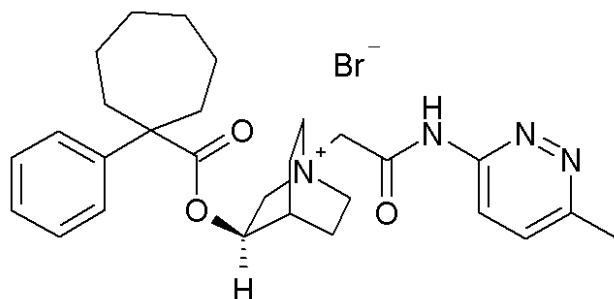
がかった/ベージュ色固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 11.41 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)。

【0 2 1 4】

実施例 49: (R)-1-[(6-メチル-ピリダジン-3-イルカルバモイル)-メチル]-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化 1 1 4】

20



1-フェニル-シクロヘプタンカルボン酸(R)-(1-アザ-ビスクロ[2.2.2]オクト-3-イル)エステル(実施例 14 e)(0.20 mmol)および2-ブromo-N-(6-メチル-ピリダジン-3-イル)-アセトアミド(実施例 49 a)(0.20 mmol)を、一緒に、無水MeCN中、室温で18時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、黄色固体を、0-15% MeOH/ジクロロメタンで溶出するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(65 mg)を黄褐色固体として得た。

30

m/e 477 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.19 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.27 (d, 4H), 7.20-7.12 (m, 1H), 5.18-4.96 (m, 3H), 4.41 (dd, 1H), 4.11-3.95 (m, 3H), 3.81 (d, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.45-2.27 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.69-1.30 (m, 9H)。

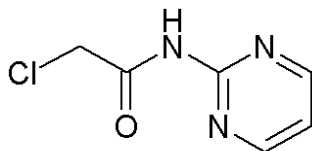
40

【0 2 1 5】

実施例 50: (R)-3-(1-フェニル-シクロヘプタンカルボニルオキシ)-1-(ピリミジン-2-イルカルバモイルメチル)-1-アゾニア-ビスクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 2-クロロ-N-ピリミジン-2-イル-アセトアミド

【化 1 1 5】



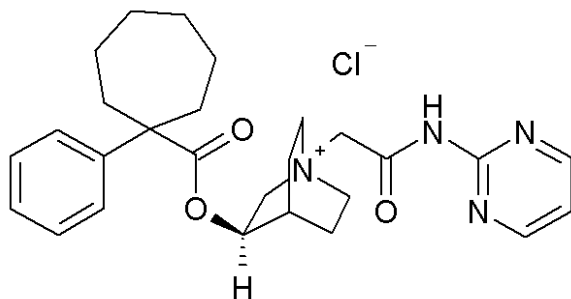
2 - アミノ - ピリミジン (2.0 g) の乾燥ジクロロメタン (17 mL) 溶液を、窒素下、0 で、トリエチルアミン (2.6 mL) で処理し、続いてクロロアセチルクロライド (1.5 mL、18.4 mmol) をゆっくり添加した。反応混合物を室温に温めた。2 時間後、混合物をジクロロメタンおよび水に分配した。相を分離し、水性層をジクロロメタン (× 2) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾取し、濃縮して、粗生成物を得て、それを 10 % MeOH / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。関連フラクションを合わせ、蒸発させて、表題化合物 (1.20 g) を緑色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.84 (s, 1H), 8.65 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 4.46 (s, 2H)。

【0 2 1 6】

実施例 50: (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリミジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

【化 1 1 6】



1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 14 e、0.30 mmol) および 2 - クロロ - N - ピリミジン - 2 - イル - アセトアミド (実施例 50 a) (0.36 mmol) の MeCN (1.5 mL) 溶液を、一緒に室温で一夜撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を、0 - 10 % MeOH / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色固体として得た (90 mg)。

m/e 463 $[\text{M}]^+$

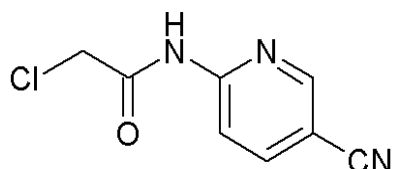
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.19 (s, 1H), 8.66 (d, 2H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.23-7.14 (m, 2H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.06 (ddd, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 3H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.63-1.38 (m, 9H)。

【0 2 1 7】

実施例 51: (R) - 1 - [(5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

a) 2 - クロロ - N - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド

【化 1 1 7】



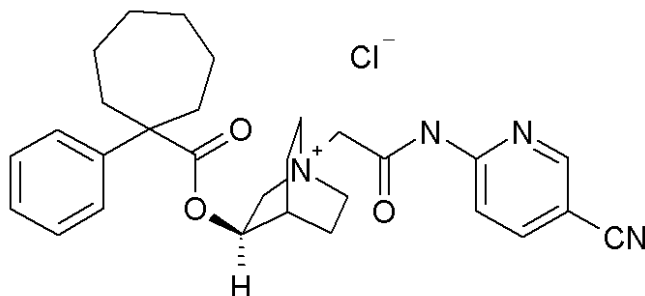
2 - アミノ - 5 - シアノピリジン (2.0 g) の乾燥ジクロロメタン (17 mL) 溶液を、室温下、0 で、トリエチルアミン (2.6 mL) で処理し、続いてクロロアセチルクロライド (1.5 mL) をゆっくり添加した。反応混合物を室温に温めた。2 時間後、混合物をジクロロメタンおよび水に分配した。相を分離し、水性層をジクロロメタン (× 2) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾取し、濃縮して、粗生成物を得て、それを 50 % EtOAc / シクロヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。関連フラクションを合わせ、蒸発させて、表題化合物 (2.17 g) を明褐色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.99 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 4.23 (s, 2H)。

【0 2 1 8】

実施例 5 1 : (R) - 1 - [(5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

【化 1 1 8】



1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 1 4 e) (0.30 mmol) および 2 - クロロ - N - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド (実施例 5 1 a) (0.36 mmol) の MeCN (1.5 mL) 溶液を、一緒に室温で一夜撹拌した。反応混合物を真空で濃縮し、残留物を、0 - 100 % MeOH / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色固体として得た (60 mg)。

m/e 487 $[\text{M}]^+$

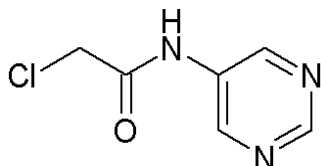
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.56 (s, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.42-3.29 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 9H)。

【0 2 1 9】

実施例 5 2 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリミジン - 5 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

a) 2 - クロロ - N - ピリミジン - 5 - イル - アセトアミド

【化 1 1 9】



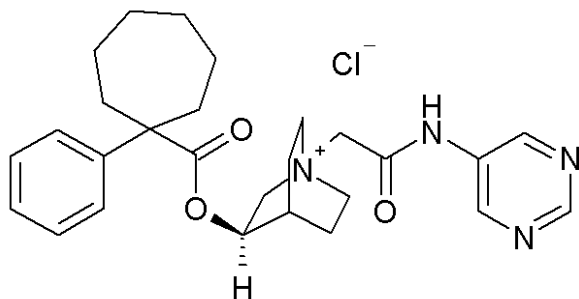
5 - アミノピリミジン(450 mg)を D C E (2 mL)およびアセトニトリル(2 mL)に、マイクロ波バイアル中で懸濁させた。クロロアセチルクロライド(0.377 mL)を攪拌しながら添加した。バイアルを密閉し、反応混合物をマイクロ波中、80 で5分間加熱した。固体を濾取し、アセトニトリル(2 × 5 mL)、D C E (2 × 5 mL)およびペンタン(2 × 30 mL)で洗浄し、次いで飽和重炭酸ナトリウムおよび D C E (50 mL / 50 mL)に分配し、水性層がなお塩基性であることを確実にした。有機層を分離し、水性層を D C E (2 × 75 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、副題化合物(200 mg)を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): 10.71 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 4.35 (s, 2H)。

【0 2 2 0】

実施例 5 2 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (ピリミジン - 5 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

【化 1 2 0】



1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例 1 4 e)(115 mg)のアセトニトリル(2 mL)を2 - クロロ - N - ピリミジン - 5 - イル - アセトアミド(実施例 5 2 a)(66 mg)で処理して、暗褐色溶液を得て、それを室温で一夜攪拌した。得られた固体を濾取し、冷アセトニトリル(2 mL)およびペンタン(3 mL)で洗浄し、真空下、45 で乾燥させて、表題化合物を黄褐色固体として得た(151 mg)。

m/e 463 $[\text{M}]^+$

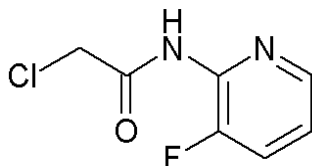
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): 11.70 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.67-3.52 (m, 4H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 9H)。

【0 2 2 1】

実施例 5 3 : (R) - 1 - [(3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

a) 2 - クロロ - N - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド

【化 1 2 1】



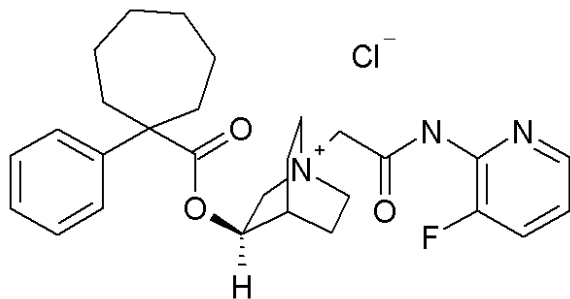
2 - アミノ - 3 - フルオロピリジン (1.5 g) を D C E (15 mL) に溶解し、クロロアセチルクロライド (1.1 mL) を滴下した。反応をマイクロ波中、80 で 5 分間加熱した。反応混合物を冷却し、得られた固体を濾取し、D C E、M e C N およびペンタンで洗浄し、次いでジクロロメタンに懸濁し、水性 N a H C O₃ (飽和) を添加した。有機相を分離し、水性層をジクロロメタン (× 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を 0 - 100 % E t O A c / シクロヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色固体として得た (800 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 10.61 (s, 1H), 8.27 (dt, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 4.37 (s, 2H)。

【0 2 2 2】

実施例 53 : (R) - 1 - [(3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

【化 1 2 2】



1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 14 e) (0.30 mmol) および 2 - クロロ - N - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アセトアミド (実施例 53 a) (0.36 mmol) の M e C N (1.5 mL) 溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を、0 - 10 % M e O H / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色固体として得た (86 mg)。

m/e 480 [M]⁺

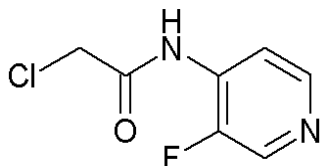
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 11.07 (s, 1H), 8.25 (dt, 1H), 7.81 (ddd, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.44-3.32 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.65-1.38 (m, 9H)。

【0 2 2 3】

実施例 54 : (R) - 1 - [(3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

a) 2 - クロロ - N - (3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル) - アセトアミド

【化 1 2 3】



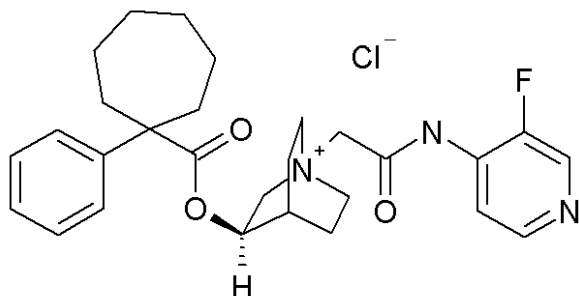
3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イルアミン (0.2 g) の乾燥ジクロロメタン (2 mL) 溶液を、窒素下、0 で、トリエチルアミン (0.28 mL) で処理し、続いてクロロアセチルクロライド (0.16 mL) をゆっくり添加した。反応混合物を室温に温めた。2 時間後、混合物をジクロロメタンおよび水に分配した。相を分離し、水性層をジクロロメタン (× 2) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾取し、濃縮して、粗生成物を得て、それを 0 - 100 % EtOAc / シクロヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。関連フラクションを合わせ、蒸発させて、表題化合物 (0.11 g) をピンク色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): 10.55 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 4.44 (s, 2H)。

【 0 2 2 4】

実施例 5 4 : (R) - 1 - [(3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

【化 1 2 4】



1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 1 4 e) (0.30 mmol) および 2 - クロロ - N - (3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル) - アセトアミド (実施例 5 4 a) (0.36 mmol) の MeCN (1.5 mL) 溶液を、一緒に室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空で濃縮し、残留物を、0 - 10 % MeOH / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色固体として得た (110 mg)。

m/e 480 $[\text{M}]^+$

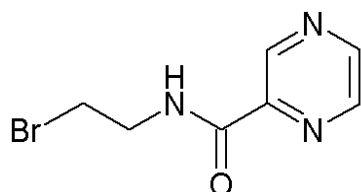
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): 10.92 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 9H)。

【 0 2 2 5】

実施例 5 5 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - {2 - [(ピラジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - エチル} - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) ピラジン - 2 - カルボン酸 (2 - ブロモ - エチル) - アミド

【化 1 2 5】



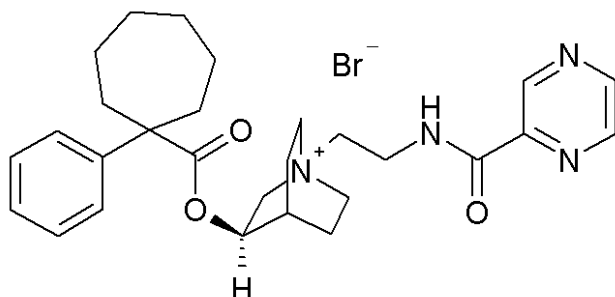
2 - ピラジンカルボン酸 (1 g) のジクロロメタン (30 mL) をトリエチルアミン (1.27 mL) および H A T U (3.6 g) で処理し、混合物を 10 分間撹拌した。2 - プロモエチルアミンヒドロブロマイド (1.5 g) およびトリエチルアミン (1.27 mL) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を添加し、反応混合物を 3 時間撹拌した。水 (50 mL) を添加し、有機層を分離しおよび水で洗浄した (3 × 50 mL)。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、粗生成物を得て、それを 0 - 100 % E t O A c / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。関連フラクションを合わせ、蒸発させて、残留物を得て、それを E t O A c (40 mL) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、水性層が塩基性であることを確実にした。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、副題化合物 (1.0 g) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): 9.21 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.75 (dd, 1H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H)。

【 0 2 2 6】

実施例 55 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - {2 - [(ピラジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - エチル} - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化 1 2 6】



ピラジン - 2 - カルボン酸 (2 - プロモ - エチル) - アミド (実施例 55 a) (87 mg) を、1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 14 e) (113 mg) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。固体が析出し、濾取し、冷アセトニトリルで洗浄し、真空下、40 °C で乾燥させて、表題化合物 (96 mg) を白色固体として得た。

m/e 477 $[\text{M}]^+$

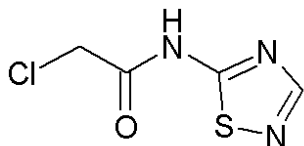
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): 9.22 (t, 1H), 9.17 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 3.89 (ddd, 1H), 3.73-3.57 (m, 2H), 3.51-3.28 (m, 5H), 3.22 (dt, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.97-1.76 (m, 3H), 1.69-1.37 (m, 10H)。

【 0 2 2 7】

実施例 56 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - ([1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

a) 2 - クロロ - N - [1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - イル - アセトアミド

【化 1 2 7】



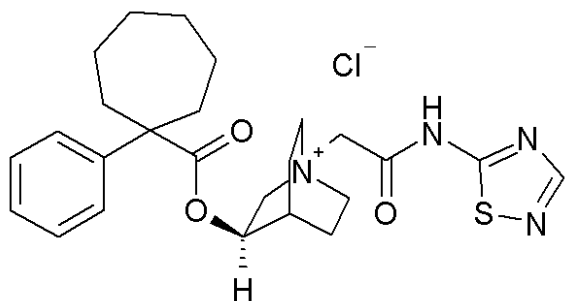
[1, 2, 4] - チアジアゾール - 5 - イルアミン (3.0 g) の乾燥ジクロロメタン (30 mL) 溶液を、窒素下、0℃で、トリエチルアミン (4.6 mL) で処理し、続いてクロロアセチルクロライド (2.6 mL) をゆっくり添加した。反応混合物を室温に温めた。2 時間後、混合物をジクロロメタンおよび水に分配した。相を分離し、水性層をジクロロメタン (× 2) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾取し、濃縮して、粗生成物を得て、それを 50 - 75 % EtOAc / シクロヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (1.00 g) を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): 13.32 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 4.52 (s, 2H)。

【0 2 2 8】

実施例 56: (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - ([1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イルカルバモイルメチル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

【化 1 2 8】



1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 14e) (0.30 mmol) および 2 - クロロ - N - [1, 2, 4] チアジアゾール - 5 - イル - アセトアミド (0.36 mmol) (実施例 56a) の MeCN (1.5 mL) 溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、得られた固体を冷 MeCN で洗浄して、表題化合物 (30 mg) を固体として得た。

m/e 469 [M] $^+$

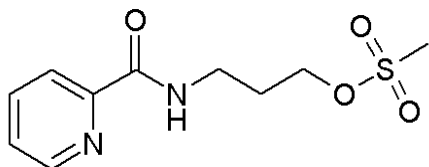
^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): 13.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.54-4.43 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.67-3.53 (m, 4H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.67-1.40 (m, 9H)。

【0 2 2 9】

実施例 57: (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - {3 - [(ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピル} - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) メタンスルホン酸 3 - [(ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピルエステル

【化 1 2 9】



イソブチルクロロホルメート (3.35 mL) を、2 - ピリジンカルボン酸 (2.10 g) およ

びN - メチルモルホリン(2.82 mL)の乾燥THF(85 mL)溶液に0 で添加した。15分間後、3 - アミノ - 1 - プロパノール(1.31 mL)を添加し、混合物を一夜撹拌した。反応混合物を真空濃縮してピンク色固体を得て、シリカのパッド(1 - 5 % MeOH / ジクロロメタン)を通した。得られた褐色油状物をジクロロメタン(85 mL)に取り込み、0 に冷却した。この溶液に、Et₃N(4.75 mL)およびメタンスルホンクロライド(2.0 mL)を添加した。30分後、反応を室温に温め、2.5時間撹拌し、その後H₂O(50 mL)でクエンチした。層を分離し、有機相を飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。減圧濃縮により、オレンジ色油状物を得て、それを90 % EtOAc / シクロヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、副題化合物(2.06 g)をオレンジ色油状物として得た。

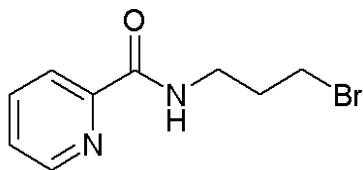
10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.55 (ddd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (dt, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.63 (q, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.11 (p, 2H)。

【0230】

b) ピリジン - 2 - カルボン酸(3 - ブロモ - プロピル) - アミド

【化130】



20

メタンスルホン酸3 - [(ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピルエステル(実施例57a)(1.96 g)およびリチウムプロマイド(3.29 g)のアセトン(19 mL)中の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、真空で濃縮し、残留物をEtOAc / H₂O(60 mL、1 : 1)に分配した。相を分離し、水性相さらにEtOAc(2 × 25 mL)で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、真空で濃縮して、褐色油状物を得て、それは静置により固化した。0 - 100 % EtOAc / シクロヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーでの精製により、副題化合物(1.5 g)を白色固体として得た。

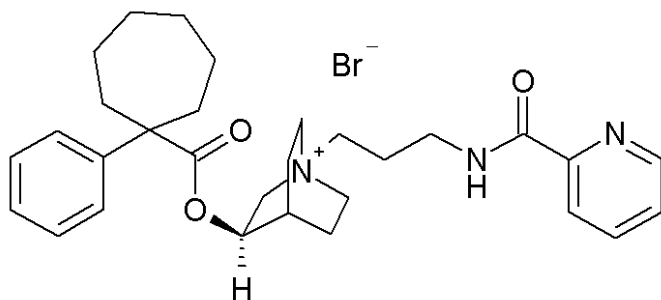
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.55 (ddd, 1H), 8.25-8.12 (s, 1H), 8.19 (dt, 1H), 7.85 (td, 1H), 7.43 (ddd, 1H), 3.64 (q, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.22 (p, 2H)。

30

【0231】

実施例57 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - {3 - [(ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - プロピル} - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化131】



40

1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例14e)(0.31 mmol)およびピリジン - 2 - カルボン酸(3 - ブロモ - プロピル) - アミド(実施例57b)(0.31 mmol)を、一緒に、無水MeCN(3 mL)中、室温で16日間撹拌した。反応混合物を真空で濃縮し、固体を、0 - 15 % MeOH / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合

50

物 (1 4 5 mg) を白色固体として得た。

m/e 490 [M]⁺

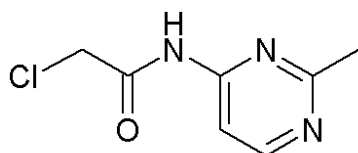
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 8.94 (t, 1H), 8.62 (ddd, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.58 (ddd, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.19-7.13 (m, 1H), 5.01-4.95 (m, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 3.51-3.09 (m, 7H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.92-1.71 (m, 4H), 1.68-1.39 (m, 10H)。

【 0 2 3 2 】

実施例 5 8 : (R) - 1 - [(2 - メチル - ピリミジン - 4 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンクロライド

a) 2 - クロロ - N - (2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - アセトアミド

【 化 1 3 2 】



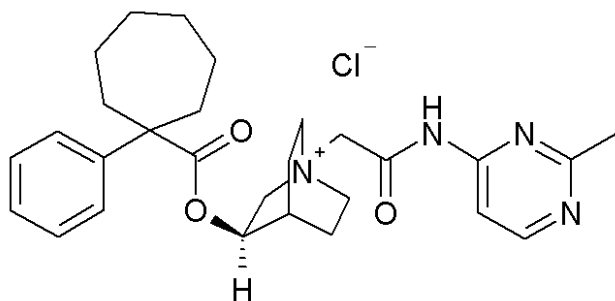
2 - メチル - ピリミジン - 4 - イルアミン (5 4 5 mg) を D C E (5 mL) に懸濁し、クロロアセチルクロライド (0 . 4 mL) を滴下した。反応をマイクロ波中、80 で 5 分間加熱した。反応混合物を冷却して、固体を得て、それを濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、次いでジクロロメタンに懸濁し、飽和 N a H C O ₃ (水性) を添加した。有機相を冷却し、水性層をジクロロメタン (× 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を 0 - 1 0 % M e O H / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を黄色固体として得た (7 0 mg、7 . 5 %) 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 11.16 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)。

【 0 2 3 3 】

実施例 5 8 : (R) - 1 - [(2 - メチル - ピリミジン - 4 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンクロライド

【 化 1 3 3 】



1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) エステル (実施例 1 4 e、0 . 2 9 mmol) および 2 - クロロ - N - (2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - アセトアミド (実施例 5 8 a) (0 . 3 5 mmol) の M e C N (2 . 0 mL) 溶液を、一緒に、室温で 1 6 時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を、0 - 1 0 % M e O H / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色固体として得た (5 5 mg) 。

m/e 477 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 11.40 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.10-5.03 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.17-2.

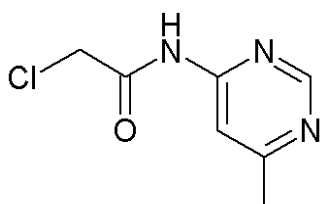
05 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.64-1.41 (m, 9H)。

【0234】

実施例 59: (R) - 1 - [(6 - メチル - ピリミジン - 4 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

a) 2 - クロロ - N - (6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - アセトアミド

【化134】



10

6 - メチル - ピリミジン - 4 - イルアミン (545 mg) を DCE (5 mL) に懸濁し、クロロアセチルクロライド (0.4 mL) を滴下した。反応をマイクロ波中、80 で 5 分間加熱した。反応混合物を冷却し、濾取し、固体を得た。第 2 回目の反応を繰り返し、両方のパッチの固体を合わせ、ジクロロメタンで洗浄し、次いでジクロロメタンに懸濁し、飽和 NaHCO₃ (水性) を添加した。有機相を回収し、水性層をジクロロメタン (× 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を 0 - 10 % MeOH / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を黄色固体として得た (120 mg)。

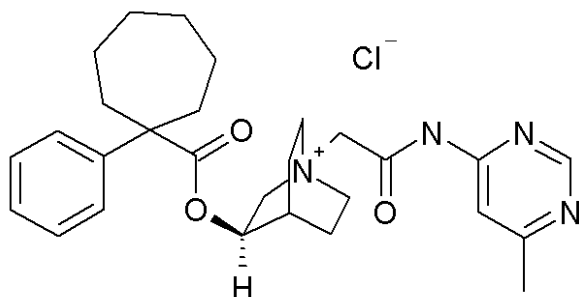
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 11.11 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)。

【0235】

実施例 59: (R) - 1 - [(6 - メチル - ピリミジン - 4 - イルカルバモイル) - メチル] - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンクロライド

【化135】



30

1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸 (R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル) エステル (実施例 14 e) (0.30 mmol) および 2 - クロロ - N - (6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - アセトアミド (実施例 59 a) (0.36 mmol) の MeCN (2 mL) を、一緒に室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を、0 - 10 % MeOH / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色固体として得た (125 mg)。

40

m/e 477 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 11.39 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H)。

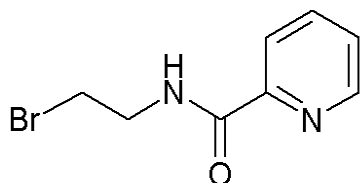
【0236】

実施例 60: (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - {2 - [

50

(ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - エチル} - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) ピリジン - 2 - カルボン酸(2 - ブロモ - エチル) - アミド
【化 1 3 6】



10

ピコリン酸(0.99 g)のジクロロメタン(30 mL)をトリエチルアミン(1.27 mL)およびHATU(3.6 g)で処理した。混合物を10分間攪拌し、次いで2 - ブロモエチルアミンヒドロブロマイド(1.5 g)およびトリエチルアミン(1.27 mL)のジクロロメタン(20 mL)溶液を添加した。反応混合物を3時間攪拌した。水(50 mL)を添加し、層を分離した。有機層を水(3 × 50 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、粗生成物を得て、それを0 - 100 % EtOAc / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。関連フラクションを合わせ、蒸発させ、EtOAc(40 mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、水性層が塩基性のままであることを確実にした。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて、副題化合物(0.88 g)を白色固体として得た。

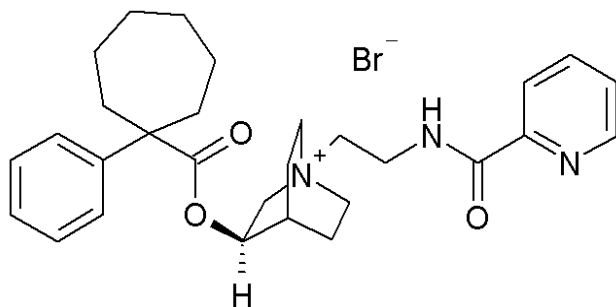
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.01 (t, 1H), 8.66 (ddd, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.62 (ddd, 1H), 3.70 (q, 2H), 3.62 (t, 2H)。

【0 2 3 7】

実施例 60 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - {2 - [(ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - エチル} - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化 1 3 7】



30

ピリジン - 2 - カルボン酸(2 - ブロモ - エチル) - アミド(実施例 60 a)(75 mg)を、1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例 14 e)(98 mg)のアセトニトリル(2 mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。さらに10 mgのピリジン - 2 - カルボン酸(2 - ブロモ - エチル) - アミドを添加し、反応混合物を8時間攪拌した。揮発物を蒸発させ、残留物を0 - 10 % MeOH / ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(55 mg)を白色固体として得た。

40

m/e 476 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 9.12 (t, 1H), 8.64-8.62 (m, 1H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.61 (ddd, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 3.88 (ddd, 1H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.49-3.27 (m, 5H), 3.22 (dt, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 3H), 1.69-1.38 (m, 10H)。

【0 2 3 8】

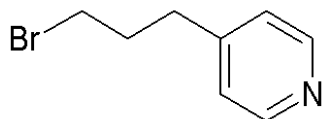
実施例 61 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (3 -

50

ピリジン - 4 - イル - プロピル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

a) 4 - (3 - ブロモ - プロピル) - ピリジンヒドロブロマイド

【化138】



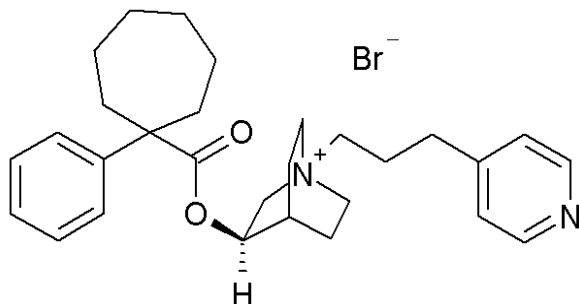
3 - ピリジン - 4 - イル - プロパン - 1 - オール(2.88 mL)の臭化水素酸(16 mL、141.43 mmol)溶液を、135 で18時間加熱還流した。冷却した溶液を真空下濃縮し、残留物をイソプロパノールに再溶解し、再濃縮した(この工程をさらに3回繰り返した)。残留物をイソプロパノールに溶解し、活性炭と沸騰させることにより脱色し、濾過し、透明溶液は冷凍庫に48時間放置することにより結晶化した。得られた結晶を濾過により除去し、イソプロパノール/ジエチルエーテル(1:1)、続いてジエチルエーテルで洗浄し、次いで真空下、40 および室温で乾燥させて、副題化合物を薄褐色固体として得た(3.55 g)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O): 8.64 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.30 (quint., 2H)。

【0239】

実施例 61 : (R) - 3 - (1 - フェニル - シクロヘプタンカルボニルオキシ) - 1 - (3 - ピリジン - 4 - イル - プロピル) - 1 - アゾニア - ビシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド

【化139】



4 - (3 - ブロモ - プロピル) - ピリジンヒドロブロマイド(実施例 61 a)(0.210 g)を、分液漏斗中のジエチルエーテル(10 mL)および水酸化ナトリウム溶液(4 mL)(10%)に添加し、混合物を振盪し、分離した。エーテル層を水(2 x 10 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、蒸発させて、遊離塩基を油状物として得た。残留物に1 - フェニル - シクロヘプタンカルボン酸(R) - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクト - 3 - イル)エステル(実施例 1 e)(0.245 g)およびアセトニトリル(2 mL)を添加し、2日間静置した。ジエチルエーテル(20 mL)の添加により油状物を得て、上清を傾捨し、残留物を酢酸エチル(2 x 20 mL)で洗浄した。油状物をジエチルエーテル(20 mL)との攪拌により固化し、固体を2回ジエチルエーテル(2 x 20 mL)で洗浄して、表題化合物を固体として得た(0.094 g)。

m/e 447 $[\text{M}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.51 (d, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 3.81 (ddd, 1H), 3.43 - 3.27 (m, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.40 - 2.27 (m, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 2.04 - 1.76 (m, 5H), 1.72 - 1.43 (m, 10H)。

【0240】

薬理学的分析

M3受容体活性アッセイ

10

20

30

40

50

化合物の M_3 受容体に対する親和性 (pIC_{50}) を、シンチレーション近接アッセイ (SPA) 形式で、ヒトムスカリンアセチルコリン M_3 受容体 ($M_3 - ACh$) を発現する CHO-K1 (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞膜に対する [3H] N-メチルスコポラミン (NMS) の競合結合により決定した。

SPA ビーズを膜でプレコートし、次いで 2 mg のビーズ / ウェルで本発明の化合物の連続希釈、0.2 nM の [3H] NMS、半 K_d (実験的に決定した解離定数) およびアッセイ緩衝液 (5 mM $MgCl_2$ 含有 20 mM HEPES pH 7.4) とインキュベートした。アッセイを 200 μ L の最終容量で、1% (v/v) ジメチルスルホキシド (DMSO) 存在下を行った。 [3H] NMS の総結合を、競合化合物非存在下で決定し、 [3H] NMS の非特異的結合を 1 μ M アトロピン存在下で決定した。プレートを 16 時間、室温でインキュベートし、次いで Wallac MicrobetaTM で、正規化 3H プロトコルを使用して読んだ。特異的 [3H] - NMS 結合の 50% 減少に必要な化合物の濃度の負の対数として定義される、 pIC_{50} を決定した。表 1 は、いくつかの代表例の pIC_{50} 値を示す。

【0241】

【表 1】

表 1

化合物の実施例番号	pIC_{50}
1	9.1
5	9.4
13	10.1

【0242】

表 2 は、実施例化合物の IC_{50} 強度を記載する。

10

20

【表 2】

表 2

実施例番号	M 3 結合 I C ₅₀	実施例番号	M 3 結合 I C ₅₀	実施例番号	M 3 結合 I C ₅₀
1	+++	2 1	+++	4 1	++
2	+++	2 2	+++	4 2	++
3	++	2 3	+++	4 3	++
4	+++	2 4	+++	4 4	++
5	+++	2 5	+++	4 5	+++
6	+++	2 6	+++	4 6	++
7	++	2 7	++	4 7	++
8	+++	2 8	++	4 8	++
9	+++	2 9	++	4 9	+++
1 0	+++	3 0	+++	5 0	+++
1 1	+++	3 1	++	5 1	++
1 2	+++	3 2	++	5 2	+++
1 3	+++	3 3	++	5 3	++
1 4	+++	3 4	++	5 4	+++
1 5	+++	3 5	++	5 5	++
1 6	+++	3 6	++	5 6	++
1 7	+++	3 7	+++	5 7	++
1 8	+++	3 8	+++	5 8	+++
1 9	+++	3 9	++	5 9	++
2 0	+++	4 0	+++	6 0	+++
6 1	+++				

M 3 結合 I C₅₀ < 2 nM “ + + + ” ; I C₅₀ 2 - 1 0 nM “ + + ” ; I C₅₀ > 1 0 nM “ + ” ; N T - 試験せず。

【 0 2 4 3 】

血漿タンパク質結合の測定

血漿タンパク質結合の程度を、本化合物の 3 7 でのヒト血漿と水性緩衝液間の平衡透析および H P L C - M S / M S による血漿および緩衝液中の化合物の濃度の決定を介して、決定した。

【 0 2 4 4 】

方法

透析セル(分子量カットオフ 5 0 0 0)を水で濯ぎ、続いて透析緩衝液に最低 1 時間浸漬することにより準備した。透析緩衝液は、等張緩衝化食塩水 p H 7 . 4 であった。化合物のジメチルスルホキシド中の貯蔵溶液を、0 . 5 mM の濃度で調製した。凍結貯留ヒト血漿をボランティアから得た。

化合物の貯蔵 D M S O 溶液を、血漿に、血漿 1 ml につき 1 0 μ l の D M S O の比率で添加した。これにより、5 μ M 濃度で各化合物を含む血漿溶液中 1 % D M S O とした。

次いで透析セルを準備し、セルの半分を 7 5 0 μ l の透析緩衝液で満たし、セルの残り半分を 7 5 0 μ l の化合物の血漿溶液で満たした。準備できると、セルを密封し、3 7 のインキュベーターボックスに入れた。次いでこれらのセルを最低限 4 時間回転させて、平衡化した。

【 0 2 4 5 】

平衡後、5 0 0 μ l の緩衝液サンプルを取り、H P L C バイアルに 1 0 0 μ l の血漿(6 倍希釈血漿中のサンプル)と共に添加し、1 0 0 μ l の血漿サンプルを取り、H P L C バイアルに 5 0 0 μ l の透析緩衝液(6 倍希釈血漿中のサンプル)と共に添加した。

次いでサンプルを、HPLC-MS/MSを使用して分析した。4点校正曲線を、6倍希釈血漿貯蔵溶液を希釈することにより0.013 μM、0.05 μM、0.25 μMおよび1.25 μMの濃度で得て、それをこの順番で、続いて、緩衝液サンプル、次いで血漿サンプルで注入した。

【0246】

計算

サンプル中の化合物濃度を、校正曲線およびセル中の化合物の濃度を自動的に計算するMassLynx version 4.1 software(Waters/Micromassにより製造)を使用して決定した。血漿タンパク質結合を、以下の式を使用して、ヒト血漿に結合する化合物のパーセンテージ(結合%)として決定した；

【数1】

$$\text{結合\%} = 100 - 100 \left(\frac{\text{緩衝液ピーク面積} / \text{緩衝液注入量}}{5(\text{血漿ピーク面積} / \text{血漿注入量})} \right)$$

【0247】

表3は、いくつかの代表的実施例化合物について上記の方法を使用して測定ヒト血漿タンパク質結合値を示す。

【表3】

表3

化合物の実施例番号	結合%
11	95.2
13	93.2
15	96.1
17	97.6
20	98.2
21	99.4

【0248】

インビボでのメタコリン誘発気管支収縮

Dunkin-Hartleyモルモット(300 - 600 g)を、指定繁殖組織から調達した。動物に、試験化合物または媒体のいずれかを、有意識モルモットへの吸入により、または回復可能なガス麻酔(5%ハロタン)下の気管内注入(0.5 ml/kg)により投与した。動物を、気管支収縮測定前に麻酔から回復させた。投与後48時間までに、モルモットをペントバルビタール・ナトリウム(60 mg/kg)で最終麻酔し、気管を人工換気用にカニューレ挿入し、頸静脈にメタコリンの静脈内投与用にカニューレ挿入した。モルモットを、一定量呼吸器ポンプ(Harvard Rodent Ventilator model 683)を使用して、60呼吸/分の速度で5 ml/kgの1回換気量で、手術中換気した。肺機能(肺抵抗およびコンプライアンス)を、麻酔し、換気したモルモットで、気管カニューレに接続した肺測定Flexiventシステム(SCIREQ, Montreal, Canada)を使用して、測定した。動物を換気し(準シヌソイド換気パターン)で、60呼吸/分の速度で5 ml/kgの1回換気量で換気した。2 - 3 cmH₂Oの陽および呼気圧を適用した。呼吸器抵抗を、Flexivent“スナップショット”施設(1秒間、1 Hz周波数)を使用して、測定した。肺抵抗およびコンプライアンスをメタコリン(3、10および30 μg/kg)静脈内投与前および後に測定した。メタコリン攻撃後の抵抗のピーク増加を計算し、メタコリン誘発性肺機能変換に対する試験化合物の効果を計算した。

気管支収縮の阻害パーセントを、各メタコリンで以下の通り計算した：

【数2】

$\frac{[\text{媒体処置群における抵抗変化} - \text{化合物処置群における抵抗変化}]}{\text{媒体処置群における抵抗変化}} \times 100$

[媒体処置群における抵抗変化]

【 0 2 4 9 】

i . n . 投与化合物によるピロカルピン誘発唾液の阻害。

モルモット(450 - 550 g)をHarlan UKまたはDavid Hall, Staffs UKから調達し、使用前に社内設備に最低3日間馴化させた。モルモットを無作為に処置群に分け、秤量した。各動物を軽く麻酔し(4%ハロタン)、ピロカルピンでの攻撃の24時間前までに化合物または媒体(0.5 ml / kg)を鼻腔内投与した。試験時点で、モルモットをウレタン(H₂O中25%溶液、1.5 g / kg)で最終麻酔した。十分に麻酔がかかったら(足先をつまんで反射がない)、各動物に、残留唾液を乾燥させるために吸収パッドを5分間口内に入れ、このパッドを除去し、新しい予め秤量したパッドを5分間入れて、基底の唾液産生の読み取りを確立した。この5分の期間の最後にこのパッドを除去し、秤量した。新しい予め秤量したパッドを口腔に入れ、その後各動物にs.c.ピロカルピン投与を、首背部の皮下に行った(0.6 mg / kg @ 2 ml / kg)。15分まで、5分毎に、パッドを除き、秤量し、新しい予め秤量したパッドに変えた。

10

【 0 2 5 0 】

唾液産生を、予め秤量したパッドの重量を、各5分の期間の秤量後重量から引き、この数値を足して、15分間にわたる唾液の積算量を得た。各5分期間を、全15分間の記録期間に加えて分析できた。唾液の基底産生は一定であると仮定し、15分間にわたる基底唾液産生の読み取りを得るために3倍した。

本化合物による唾液産生の阻害は、以下の式を使用して計算できた：
 $(1 - (\text{試験} - \text{基底}) / (\text{媒体} - \text{基底})) * 100$ 。

20

【 図 1 】

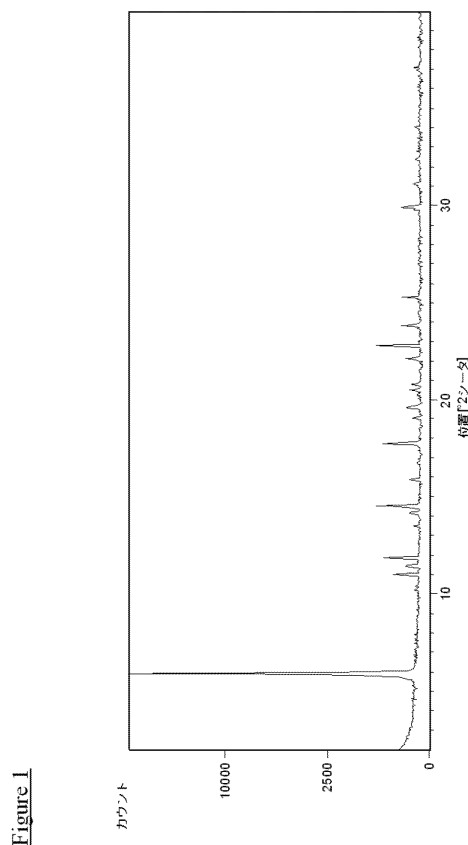


Figure 1

【 図 2 】

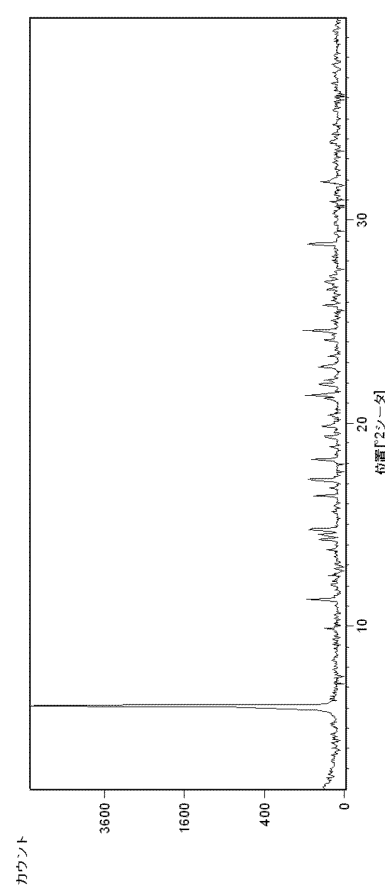


Figure 2

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 11/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/14
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/16
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 31/14
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/20
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/06
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 17/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/08
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/14
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/10
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/00
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 21/04
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 5/14

A 6 1 P 1/12 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 1/12

(74)代理人 100062144

弁理士 青山 稔

(74)代理人 100101454

弁理士 山田 卓二

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100067035

弁理士 岩崎 光隆

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ローナン・リー・フォード

英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 アンドリュー・ナイジェル・メーザー

英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 アントニオ・メーテ

英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 リチャード・ジェイムズ・ブル

英国エスエル 3 ・ 6 エイチディ、スラウ、フルマー、ウィンドミル・ロード、フルマー・ホール、パルメイゲン・セラピューティクス・(シナジー)・リミテッド

(72)発明者 エリザベス・アン・スキッドモア

英国エスエル 3 ・ 6 エイチディ、スラウ、フルマー、ウィンドミル・ロード、フルマー・ホール、パルメイゲン・セラピューティクス・(シナジー)・リミテッド

審査官 岡山 太一郎

(56)参考文献 特表 2 0 0 6 - 5 2 5 2 6 7 (J P , A)

特表 2 0 0 8 - 5 1 8 8 9 0 (J P , A)

特表 2 0 1 0 - 5 0 9 3 9 1 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 453/00

A61K 31/00

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)