

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-511602

(P2007-511602A)

(43) 公表日 平成19年5月10日(2007.5.10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 453/02 (2006.01)	C O 7 D 453/02 C S P	4 C O 6 4
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-541085 (P2006-541085)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成16年11月15日 (2004.11.15)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月29日 (2006.6.29)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2004/001659		LAG
(87) 国際公開番号	W02005/049611		スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
(87) 国際公開日	平成17年6月2日 (2005.6.2)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	0303076-4	(74) 代理人	100091731
(32) 優先日	平成15年11月19日 (2003.11.19)		弁理士 高木 千嘉
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次

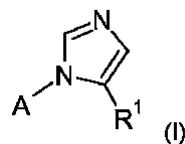
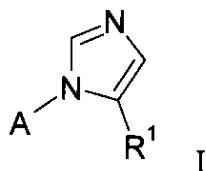
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-置換イミダゾール類

(57) 【要約】

式 I :

【化1】



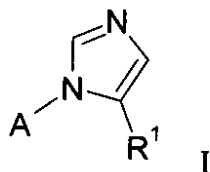
(式中、A及びR¹は明細書に定義した通りである)の化合物、それらの製造法、それらを含む医薬組成物、及びそれらの治療における使用、特に精神異常及び知的機能障害の治療又は予防における使用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】

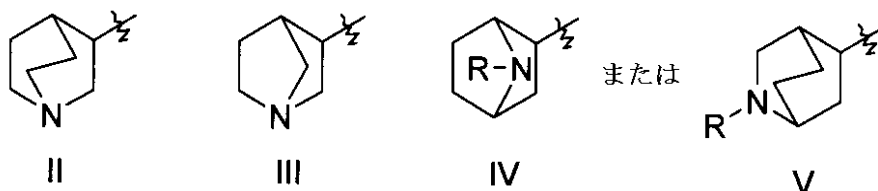


10

〔式中、

A は :

【化 2】

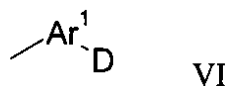


20

(式中、R は水素又はメチルを示す) を示し、そして

R¹ は水素又は式 V I :

【化 3】



の基を示し、

式中、

A r¹ は 0、1 若しくは 2 個の窒素原子、0 若しくは 1 個の酸素原子、及び 0 若しくは 1 個の硫黄原子を有する 5-若しくは 6-員芳香族若しくはヘテロ芳香族環から選ばれるか、又は 0、1、2 若しくは 3 個の窒素原子、0 若しくは 1 個の酸素原子、及び 0 若しくは 1 個の硫黄原子を有する 8-、9-若しくは 10-員の縮合芳香族若しくはヘテロ芳香族環系から選ばれ；

30

D は水素、NR²R³、又は E-A r² から選ばれ；

ここで

E は単結合、-O-、-S-、又は-NR³-であり；

A r² は 0、1 又は 2 個の窒素原子、0 又は 1 個の酸素原子、及び 0 又は 1 個の硫黄原子を有する 5-又は 6-員芳香族若しくはヘテロ芳香族環から選ばれ；

ここで、各 A r¹ 又は A r² 基は非置換であるか、又は -R³、-C₁-C₆ アルキル、-C₂-C₆ アルケニル、-C₂-C₆ アルキニル、ハロゲン、-CN、-NO₂、-CF₃、-S(O)ₙR³、-NR²R³、-CH₂NR²R³、-OR³、-CH₂OR³ 若しくは -CO₂R⁴ から選ばれる 1、2 若しくは 3 個の置換基を有してもよく；

40

R² 及び R³ は独立して、各場合において水素、-C₁-C₄ アルキル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)R⁴、-C(O)NHR⁴、-CO₂R⁴ 若しくは -SO₂R⁴ から選ばれるか、又は

R² 及び R³ は一緒になって -(CH₂)ⱼG(CH₂)ₖ- (ここで、G は酸素、硫黄、N R⁴ 又は結合である) であり；

j は 2、3 又は 4 であり；

k は 0、1 又は 2 であり；

n は 0、1 又は 2 であり、そして

50

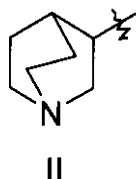
R^4 は独立して各場合に水素、 $-C_{1-4}$ アルキル、アリール、又はヘテロアリールから選ばれる]

で表される化合物、並びにその立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解可能な前駆体、及び薬学的許容塩。

【請求項2】

Aが：

【化4】

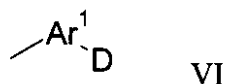


10

を示し、

R^1 が水素又は式VI：

【化5】



20

〔式中、

Ar^1 は0又は1個の窒素原子、0又は1個の酸素原子、及び0又は1個の硫黄原子を有する5-又は6-員芳香族又はヘテロ芳香族環から選ばれ；

Dは水素、 NR^2R^3 、又は $E-Ar^2$ から選ばれ；

ここで

Eは単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR^3-$ であり；

Ar^2 は0又は1個の窒素原子、0又は1個の酸素原子、及び0又は1個の硫黄原子を有する5-又は6-員芳香族又はヘテロ芳香族環から選ばれ；

ここで、各 Ar^1 又は Ar^2 基は非置換であるか、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 若しくは $-C_2H_5$ から選ばれる1、2若しくは3個の置換基を有してもよく；

30

R^2 及び R^3 は独立して、各場合において水素、 $-C_{1-4}$ アルキル、アリール、ヘテロアリールから選ばれるか、又は

R^2 及び R^3 は一緒になって $-(CH_2)_jG(CH_2)_k-$ （ここでGは酸素である）であり；

jは2、3又は4であり；

kは0、1又は2である]

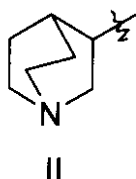
の基を示す、請求項1記載の化合物、並びにその立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解可能な前駆体、及び薬学的許容塩。

【請求項3】

Aが：

40

【化6】



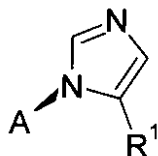
を示す請求項1記載の化合物、又はそのエナンチオマー及びその薬学的許容塩。

【請求項4】

式VII：

50

【化 7】



VII

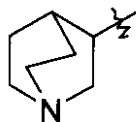
(式中、A 及び R^1 は式 I の化合物について定義した通りである) で表される R-異性体である、請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 5】

A が式 I I :

【化 8】



II

で表され、そして R^1 が式 I の化合物について定義した通りである、請求項 4 記載の化合物。

20

【請求項 6】

E が単結合を示す、請求項 1 記載の化合物、又はそのエナンチオマー及びその薬学的許容塩。

【請求項 7】

 Ar^1 がチオフェニルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

Ar^1 がチオフェニルであり、そして Ar^2 が水素、ハロゲン、又は場合によっては置換基を有するフェニル、フラニル若しくはチオフェニルから選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 9】

1 つ又はそれ以上の原子が同じ元素の放射性同位体である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

治療上有効量の請求項 1 記載の化合物を、 $\alpha 7$ ニコチン性受容体の活性化が有益である疾患又は症状を患う患者に投与することを含む、該疾患又は症状の治療又は予防方法。

【請求項 11】

疾患又は症状が不安、統合失調症、躁病又は躁うつ病である、請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

治療上有効量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、神経障害、精神異常又は知的機能障害の治療又は予防方法。

40

【請求項 13】

障害がアルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意力欠如、記憶喪失、注意欠陥過活動性障害、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、コリン作用性シナプスの喪失がある神経変性障害、時差ぼけ、ニコチン中毒、渴望、痛み、及び潰瘍性大腸炎であり、治療上有効量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

治療上有効量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む、禁煙を誘導するための方法。

【請求項 15】

50

請求項 1 記載の化合物及び薬学的に許容される希釈剤、滑沢剤又は担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 6】

治療上有効量の請求項 1 5 記載の医薬組成物を、 $\alpha 7$ ニコチン性受容体の活性化が有益である疾患又は症状を患う患者に投与することを含む、該疾患又は症状の治療又は予防方法。

【請求項 1 7】

疾患又は症状が不安、統合失調症、躁病又は躁うつ病である、請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 1 8】

治療上有効量の請求項 1 5 記載の医薬組成物を投与することを含む、神経障害、精神異常又は知的機能障害の治療又は予防方法。 10

【請求項 1 9】

障害がアルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意力欠如、記憶喪失、注意欠陥過活動性障害、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、コリン作用性シナプスの喪失がある神経変性障害、時差ぼけ、ニコチン中毒、渴望、痛み、及び潰瘍性大腸炎であり、治療上有効量の請求項 1 5 記載の医薬組成物を投与することを含む、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 2 0】

治療上有効量の請求項 1 5 記載の医薬組成物を投与することを含む、禁煙を誘導するための方法。 20

【請求項 2 1】

神経障害、精神異常、知的機能障害、アルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意力欠如、記憶喪失、注意欠陥過活動性障害、不安、統合失調症、躁病若しくは躁うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、又はコリン作用性シナプスの喪失がある神経変性障害から選ばれる、 $\alpha 7$ ニコチン性受容体の活性化が有益であるヒトの疾患又は症状の治療又は予防用の医薬の製造における、請求項 1 記載の化合物、そのエナンチオマー又はその薬学的許容塩の使用。

【請求項 2 2】

時差ぼけ、痛み、又は潰瘍性大腸炎の治療又は予防用の医薬、又は禁煙を容易にするため、又はニコチンを含む製品への曝露から生じる場合を含むニコチン中毒又は渴望を治療するための医薬の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。 30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は新規な 5-置換イミダゾール類又はその薬学的許容塩、それらの製造法、それらを含む医薬組成物、及びそれらの治療における使用に関する。本発明は特に、アルファ 7 ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 7$ nAChR) のリガンドである化合物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

コリン作用性機能の低減を含む一連の障害、例えばアルツハイマー病、認知又は注意障害、不安、鬱病、禁煙、神経防護作用、統合失調症、無痛覚症、トゥレット症候群、及びパーキンソン病、の治療においてニコチン性アセチルコリン受容体に結合する化合物の使用が、非特許文献 1 及び非特許文献 2 に論じられている。 40

【非特許文献 1】 McDonald 外 (1995) "Nicotinic Acetylcholine Receptors: molecular Biology, Chemistry and Pharmacology", Chapter 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 30, pp. 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA

【非特許文献 2】 Williams 外 (1994) "Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors," Drug News & Perspectives, vol. 7, pp. 205-223

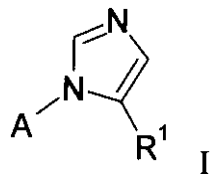
【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明は式 I :

【化 1】

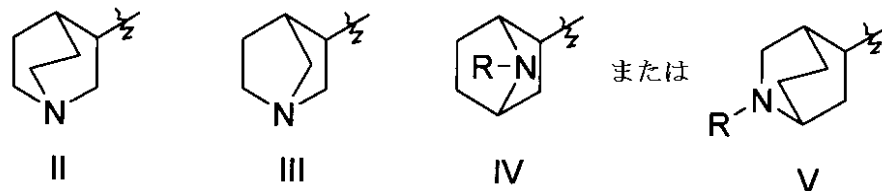


〔式中、

A は :

10

【化 2】



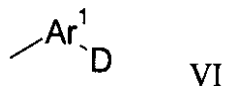
(式中、Rは水素又はメチルを示す)を示し、そして

【0004】

R¹は式 V I :

20

【化 3】



の基を示し、

Ar¹は0、1若しくは2個の窒素原子、0若しくは1個の酸素原子、及び0若しくは1個の硫黄原子を有する5-若しくは6-員芳香族若しくはヘテロ芳香族環から選ばれるか、又は0、1、2若しくは3個の窒素原子、0若しくは1個の酸素原子、及び0若しくは1個の硫黄原子を有する8-、9-若しくは10-員の縮合芳香族若しくはヘテロ芳香族環系から選ばれ、

30

Dは水素、NR²R³、又はE- Ar²から選ばれ、

ここで

Eは単結合、-O-、-S-、又は-NR³-であり；

Ar²は0、1又は2個の窒素原子、0又は1個の酸素原子、及び0又は1個の硫黄原子を有する5-又は6-員芳香族又はヘテロ芳香族環から選ばれ；

ここで、各Ar¹又はAr²基は非置換であるか、又は-R³、-C₁-C₆アルキル、-C₂-C₆アルケニル、-C₂-C₆アルキニル、ハロゲン、-CN、-NO₂、-CF₃、-S(O)ₙR³、-NR²R³、-CH₂NR²R³、-OR³、-CH₂OR³若しくは-CO₂R⁴から選ばれる1、2若しくは3個の置換基を有してもよく；

R²及びR³は独立して、各場合において水素、-C₁-C₄アルキル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)R⁴、-C(O)NHR⁴、-CO₂R⁴若しくは-SO₂R⁴から選ばれるか、又は

40

R²及びR³は一緒になって-(CH₂)ⱼG(CH₂)ₖ-（ここで、Gは酸素、硫黄、NR⁴又は結合である）であり；

jは2、3又は4であり；

kは0、1又は2であり；

nは0、1又は2であり、そして

R⁴は独立して各場合に水素、-C₁₄アルキル、アリール、又はヘテロアリールから選ばれる]で表される化合物を包含する。

【0005】

50

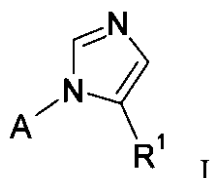
本発明はまた、式 I の化合物の立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解可能な前駆体、及び薬学的許容塩、それらを含む医薬組成物及び配合物、それらを単独で又は他の治療上活性な化合物若しくは物質と組み合わせて、疾病又は症状を治療するために使用する方法、それらの製造法及びそれらを製造するために使用される中間体、それらの医薬としての使用、医薬の製造へのそれらの使用、及び診断及び分析の目的でのそれらの使用を包含する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

本発明の化合物は、式 I :

【化 4】

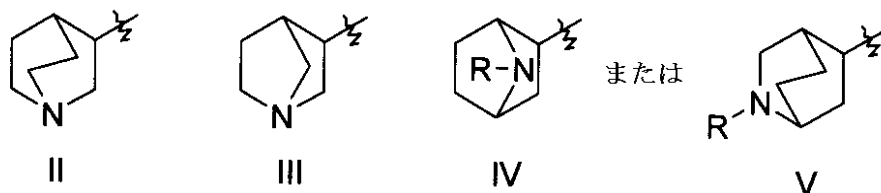


10

[式中、

A は :

【化 5】



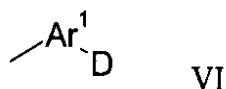
20

(式中、Rは水素又はメチルを示す)を示し、そして

【0007】

R¹は式 V I :

【化 6】



30

の基を示し、

A r¹は0、1若しくは2個の窒素原子、0若しくは1個の酸素原子、及び0若しくは1個の硫黄原子を有する5-若しくは6-員芳香族若しくはヘテロ芳香族環から選ばれるか、又は0、1、2若しくは3個の窒素原子、0若しくは1個の酸素原子、及び0若しくは1個の硫黄原子を有する8-、9-若しくは10-員の縮合芳香族若しくはヘテロ芳香族環系から選ばれ、

Dは水素、NR²R³、又はE-A r²から選ばれ、

40

ここで

Eは単結合、-O-、-S-、又は-NR³-であり；

A r²は0、1又は2個の窒素原子、0又は1個の酸素原子、及び0又は1個の硫黄原子を有する5-又は6-員芳香族又はヘテロ芳香族環から選ばれ；

ここで、各A r¹又はA r²基は非置換であるか、又は-R³、-C₁-C₆アルキル、-C₂-C₆アルケニル、-C₂-C₆アルキニル、ハロゲン、-CN、-NO₂、-CF₃、-S(O)ₙR³、-NR²R³、-CH₂NR²R³、-OR³、-CH₂OR³若しくは-CO₂R⁴から選ばれる1、2若しくは3個の置換基を有してもよく；

R²及びR³は独立して、各場合において水素、-C₁-C₄アルキル、アリール、ヘテロアリール、-C(O)R⁴、-C(O)NHR⁴、-CO₂R⁴若しくは-SO₂R⁴から選ば

50

れるか、又は

R^2 及び R^3 は一緒になって $-(CH_2)_j G (CH_2)_k-$ (ここで G は酸素、硫黄、 NR^4 又は結合である) であり;

j は 2、3 又は 4 であり;

k は 0、1 又は 2 であり;

n は 0、1 又は 2 であり、そして

R^4 は独立して各場合において水素、 $-C_{1-4}$ アルキル、アリール、又はヘテロアリールから選ばれる] で表される化合物、およびその立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解可能な前駆体、及び薬学的許容塩である。

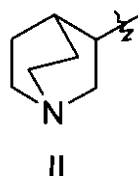
【0008】

10

更に特定の化合物は、式 I の化合物で、

A が:

【化 7】

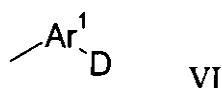


を示し、

20

R^1 が水素又は式 V I :

【化 8】



〔式中、

Ar^1 は 0 又は 1 個の窒素原子、0 又は 1 個の酸素原子、及び 0 又は 1 個の硫黄原子を有する 5-又は 6-員芳香族又はヘテロ芳香族環から選ばれ;

D は水素、 NR^2R^3 、又は $E-Ar^2$ から選ばれ;

ここで

30

E は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR^3-$ であり;

Ar^2 は 0 又は 1 個の窒素原子、0 又は 1 個の酸素原子、及び 0 又は 1 個の硫黄原子を有する 5-又は 6-員芳香族又はヘテロ芳香族環から選ばれ;

ここで、各 Ar^1 又は Ar^2 基は非置換であるか、又はハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 若しくは $-C_2H_5$ から選ばれる 1、2 若しくは 3 個の置換基を有してもよく;

R^2 及び R^3 は独立して、各場合において水素、 $-C_{1-4}$ アルキル、アリール、ヘテロアリールから選ばれるか、又は

R^2 及び R^3 は一緒になって $-(CH_2)_j G (CH_2)_k-$ (ここで G は酸素である) であり;

40

j は 2、3 又は 4 であり;

k は 0、1 又は 2 である]

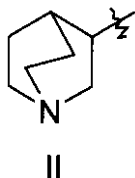
の基を示す化合物、並びにその立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解可能な前駆体、及び薬学的許容塩である。

【0009】

本発明の特定の化合物は、式 I で、

A が:

【化 9】



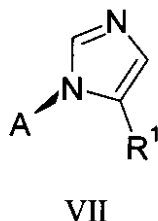
を示す化合物、およびその立体異性体、エナンチオマー、及び薬学的許容塩である。

【0010】

本発明の特定の化合物は、式 I の化合物の R-異性体であって、式 V I I :

10

【化 10】



(式中、A 及び R¹ は式 I の化合物について定義した通りである) で表される化合物である。

20

【0011】

本発明の他の特定の化合物は、式 V I I の化合物であって、A が式 I I で表され、そして R¹ が式 I の化合物について定義した通りである化合物である。

【0012】

本発明の最も特定の化合物は、式 V I I の化合物で、A が式 I I で表され、そして R¹ が式 I の化合物について定義した通りである化合物である。

【0013】

本発明の他の特定の化合物は、E が単結合を示す式 I の化合物；又はそのエナンチオマー、及びその薬学的許容塩を含む。

【0014】

本発明の特定の化合物は、A r¹ が場合によっては本明細書で定義した置換基を有するチオフェニルである式 I の化合物を包含する。

30

【0015】

本発明の他の特定の化合物は、式 I の化合物であって、A r¹ がチオフェニルであり、そして A r² が水素、ハロゲン、又は場合によっては本明細書で定義した置換基を有するフェニル、フラニル若しくはチオフェニルから選ばれる化合物を包含する。

【0016】

本発明の特定の化合物は、本明細書に記載した化合物及びその薬学的許容塩である。

【0017】

別の側面では、本発明は式 I の化合物であって、1 つ又はそれ以上の原子が同じ元素の放射性同位体である化合物に関する。本発明のこの側面の特定の形態では、式 I の化合物はトリチウムで標識される。かかる放射性標識化合物は、放射性標識された出発材料を組み込むか、又はトリチウムの場合、公知の方法で水素をトリチウムと交換することにより合成される。公知の方法には (1) 求電子ハロゲン化反応、次いでトリチウム源の存在下でのハロゲンの還元、例えばパラジウム触媒の存在下でトリチウムガスを用いた水素添加、又は (2) トリチウムガス及び適当な有機金属 (例えばパラジウム) 触媒の存在下で行われる水素のトリチウムへの交換が含まれる。

40

【0018】

トリチウムで標識した本発明の化合物は、作動作用 (agonism)、部分的作動作用、又は拮抗作用により α 7 ニコチン性アセチルコリン受容体に結合し、そしてその活性を調節

50

する新規な医薬化合物の発見に有用である。かかるトリチウムで標識した化合物は、かかる化合物の移動を測定して $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体に結合するリガンドの結合を評価するために使用し得る。

【0019】

他の側面では、本発明は式 I の化合物、およびそれらの治療における使用、及びそれらを含む組成物に関する。

【0020】

他の側面では、本発明は式 I の化合物の、ニコチン性アセチルコリン受容体の作用により媒介される疾患の治療のための使用を包含する。本発明の更に特定の側面は、式 I の化合物の、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体の作用により媒介される疾患の治療のため 10

【0021】

本発明の別の側面は、 $\alpha 7$ ニコチン性受容体の活性化が有益である疾患又は症状の治療又は予防方法を含み、該方法は、治療上有効量の本発明の化合物を、該疾患又は症状を患う対象に投与することを含む。

【0022】

本発明のこの側面の一態様は、障害が不安、統合失調症、躁病又は躁うつ病である場合の治療又は予防方法である。

【0023】

本発明のこの側面の別の態様は、神経障害、精神異常又は知的機能障害の治療又は予防方法であり、該方法は、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む。 20

【0024】

本発明のこの側面の別の態様は、障害がアルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意力欠如、記憶喪失、又は注意欠陥過活動性障害である場合の治療又は予防方法である。

【0025】

本発明のこの側面の別の態様は、障害がパーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、又はコリン作用性シナプスの喪失がある神経変性障害である場合の治療又は予防方法である。

【0026】

本発明のこの側面の別の態様は、時差ぼけ、ニコチン中毒、渴望 (c r a v i n g)、痛み、及び潰瘍性大腸炎の治療又は予防方法であり、該方法は、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む。 30

【0027】

本発明のこの側面の更に別の態様は、禁煙を誘導するための方法であり、該方法は、治療上有効量の本発明の化合物を投与することを含む。

【0028】

本発明のこの側面の別の態様は、本発明の化合物及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、滑沢剤又は担体を含む医薬組成物である。

【0029】

本発明の更なる側面は、哺乳類、好ましくはヒトにおけるニコチン性アセチルコリン受容体神経伝達の機能不全から生じる、ここに記載の症状又は障害を治療又は予防するのに有用な医薬組成物であって、かかる障害又は症状の治療又は予防に有効な量の式 I の化合物、そのエナンチオマー又はその薬学的許容塩、及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、滑沢剤又は担体を含む医薬組成物に関する。 40

【0030】

本発明のこの側面の更に別の態様は、本発明の医薬組成物の、 $\alpha 7$ ニコチン性受容体の活性化が有益であるヒトの疾病又は症状の治療、緩和又は予防のための使用に関する。

【0031】

本発明のこの側面の更に別の態様は、本発明の医薬組成物の、神経障害、精神異常又は知的機能障害の治療又は予防のための使用である。 50

【0032】

本発明のこの側面の更に別の態様は、本発明の医薬組成物の、アルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意力欠如、記憶喪失、注意欠陥過活動性障害、不安、統合失調症、躁病若しくは躁うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、コリン作用性シナプスの喪失がある神経変性障害、時差ぼけ、禁煙、ニコチンを含む製品への曝露から生じる場合を含むニコチン中毒、渴望、痛み、及び潰瘍性大腸炎の治療又は予防のための使用である。

【0033】

本発明の更なる側面は、本発明の化合物、そのエナンチオマー又はその薬学的許容塩の、ここに記載の疾病又は症状の治療又は予防用の医薬の製造における使用である。

10

【0034】

本発明のこの側面の更に別の態様は、本発明の化合物の、 $\alpha 7$ ニコチン性受容体の活性化が有益であるヒトの疾病又は症状の治療又は予防用の医薬の製造における使用である。

【0035】

本発明のこの側面の更に別の態様は、本発明の化合物の、神経障害、精神異常又は知的機能障害の治療又は予防用の医薬の製造における使用である。

【0036】

本発明のこの側面の更に別の態様は、本発明の化合物の、アルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意力欠如、記憶喪失、又は注意欠陥過活動性障害の治療又は予防用の医薬の製造における使用である。

20

【0037】

本発明のこの側面の更に別の態様は、本発明の化合物の、不安、統合失調症、又は躁病若しくは躁うつ病の治療又は予防用の医薬の製造における使用である。

【0038】

本発明のこの側面の更に別の態様は、本発明の化合物の、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、又はコリン作用性シナプスの喪失がある神経変性障害の治療又は予防用の医薬の製造における使用である。

【0039】

本発明のこの側面の更に別の態様は、上記の化合物の、時差ぼけ、痛み、又は潰瘍性大腸炎の治療又は予防用の医薬の製造における使用である。

30

【0040】

本発明の別の側面は、本発明の化合物の、禁煙を容易にするため、又はニコチンを含む製品への曝露から生じる場合を含むニコチン中毒又は渴望を治療するための医薬の製造における使用に関する。

【0041】

本明細書に記載した使用、方法、医薬及び組成物のためには、化合物の使用量及び投与量は勿論、使用する化合物、投与態様、及び所望の治療により変わる。しかしながら、一般に、本発明の化合物を約 0.1 mg から約 20 mg/kg （動物の体重）の1日の投与量で投与した場合に、満足な結果が得られる。かかる投与量は分割量で1日1～4回与えても、或いは持続放出形態で与えてもよい。男性には、1日の合計投与量が 5 mg から $1,400 \text{ mg}$ の範囲、更に好ましくは 10 mg から 100 mg の範囲であり、経口投与に適した単位投与形態は、該化合物 2 mg から $1,400 \text{ mg}$ を固体若しくは液体の薬学的担体、滑沢剤及び希釈剤と混合して含む。

40

【0042】

式 I の化合物、そのエナンチオマー、及びその薬学的許容塩は単独で、又は腸溶性若しくは非経口投与用の適当な医薬製剤の形態で使用し得る。本発明の更なる側面によると、好ましくは80%質量未満、更に好ましくは50%質量未満の本発明の化合物を不活性の薬学的に許容される希釈剤、滑沢剤又は担体と混合して含む医薬組成物が提供される。

【0043】

希釈剤、滑沢剤及び担体の例は下記のものである：

50

- －錠剤及び糖衣錠には：ラクトース、澱粉、タルク、ステアリン酸；
- －カプセルには：酒石酸又はラクトース；
- －注入可能な液剤には：水、アルコール、グリセリン、植物油；
- －坐剤には：天然若しくは硬化油又はワックス。

【0044】

また、成分を混合することを含む、かかる医薬組成物の製造法も提供される。

【0045】

本発明の化合物は、ニコチン性アセチルコリン受容体の作動薬である。理論により制限されないが、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) サブタイプの作動薬は神経障害、精神異常及び知的機能障害の治療及び予防に有用であり、そして $\alpha 4$ nAChRサブタイプの作動薬でもある化合物又は $\alpha 4$ nAChRサブタイプの作動薬でもある化合物よりも利点を有すると思われる。従って、 $\alpha 7$ nAChRサブタイプに選択性の化合物が好ましい。本発明の化合物は薬剤、特に神経障害、精神異常及び知的機能障害の治療及び予防における薬剤として指示される。精神異常の例には、統合失調症、躁病及び躁鬱病、及び不安が含まれる。知的機能障害の例には、アルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意力欠如、記憶喪失及び注意欠陥過活動性障害が含まれる。本発明の化合物はまた、痛み、慢性疼痛の治療における鎮痛薬として、及びパーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、及びコリン作用性シナプスの喪失がある神経変性障害の治療又は予防において有用である。

10

【0046】

本発明の化合物は更に、時差ぼけの治療又は予防、喫煙、渴望の停止の誘導における使用、及びニコチンを含む製品への曝露から生じる場合を含むニコチン中毒の治療又は予防にも有用であり得る。

20

【0047】

本発明の化合物はまた、潰瘍性大腸炎の治療及び予防に有用であると思われる。

【0048】

本発明の化合物は、公知の治療用化合物と比べて毒性がより低く、より有効であり、より長期作用性であり、より広範囲の活性を有し、更に強力であり、副作用がより少なく、一層容易に吸収され、又は他の有用な薬理学的性質を有するという利点を有する。

【0049】

式 I の化合物は互変異性体又はエナンチオマーの形態で存在し、それらの全ては本発明の範囲に含まれる。いろいろな光学異性体が、慣用技術、例えば分別結晶、又はキラル HPLC を使用して、該化合物のラセミ混合物の分離により単離し得る。或いは、個々のエナンチオマーは、ラセミ化を引き起こさない反応条件下での適当な光学活性出発材料の反応により製造し得る。

30

【0050】

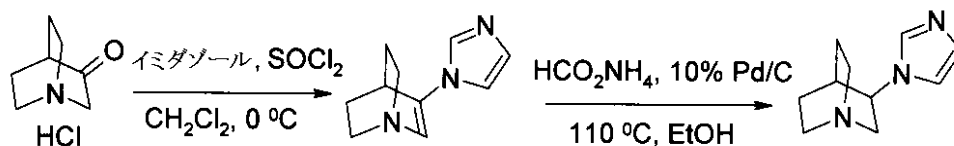
製造方法

本発明の化合物は、以下の合成スキーム（ここで、A、D、 $A r^1$ 及び $A r^2$ は、他に指示がない限り、本明細書に定義した通りである）に従って製造し得る。

【0051】

方法 A

【化 11】

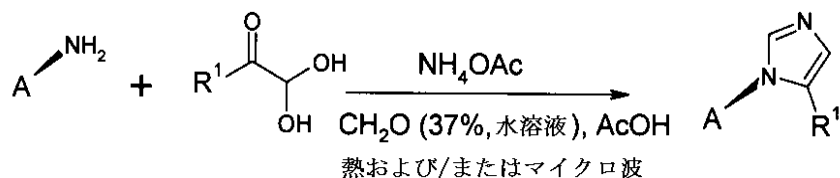


【0052】

方法 B

40

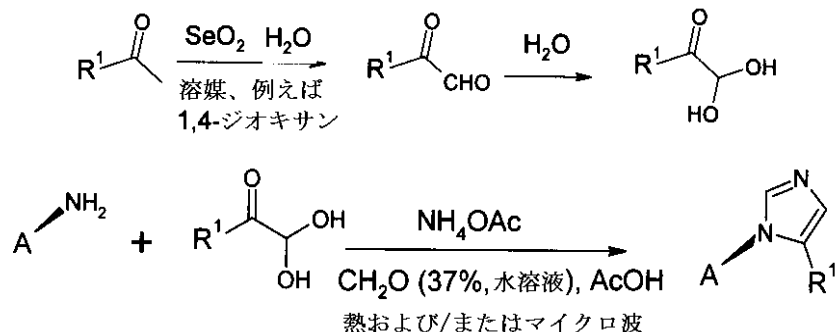
【化 1 2】



【0053】

方法 C

【化 1 3】



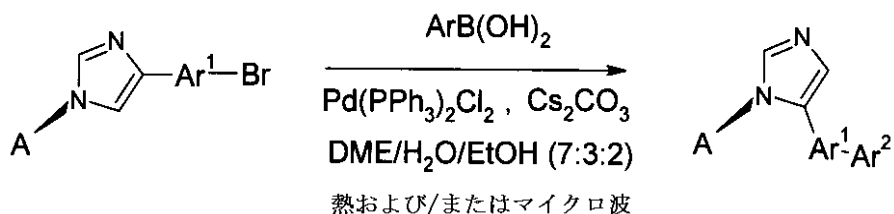
10

20

【0054】

方法 D

【化 1 4】

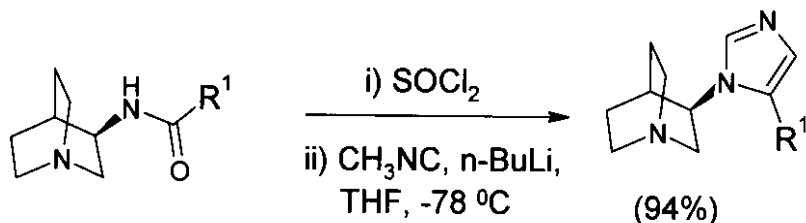


30

【0055】

方法 E

【化 1 5】



40

【0056】

一般的実験手順及び定義

市販の試薬を更に精製することなく使用した。質量スペクトルをヒューレットパッカー 5988A 又は MicroMass Quattro-1 質量分光計のいずれかを使用して記録し、そして親分子イオンについて m/z として記録する。室温とは 20～25 °C を云う。

SiO₂ クロマトグラフィーを Isco CombiFlash Sq 16× 機器及び前以て充填した使い捨て RediSep SiO₂ 固定相カラム (4、12、40、120 グラムサイズ) を用いて、選択した 2 溶媒混合物が 5～125 mL/分の勾配溶出、UV 検出 (190～760 nm の範囲) 又は指定時刻収集、0.1 mm のフローセル路程

50

を用いて行った。マイクロ波加熱は Personal Chemistry Smith Synthesizer 又は Personal Chemistry Emrys Optimizer (monomodal, 2.45 GHz, 300 W max) を用いて達成した。超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) は選択した化合物及び中間体の精製手段として行った。逆相高圧液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) を選択した化合物の精製方法として使用した。

LC/MS HPLC 法は一般に Agilent Zorbax 5 μ SB-C8 カラム 2.1 mm $\times$ 5 cm を用いて行った。溶媒: A = 0.05 % TFA を含む H₂O, B = 10 % H₂O, 90 % アセトニトリル, 0.05 % TFA。勾配: (3 分まで 10 ~ 90 % B、4 分まで 90 % B を保持、5 分において 10 % B、そして 6 分まで 10 % B に保持)

10

【0057】

他に指示がない限り、ハロはクロロ、ブロモ、フルオロ及びヨードを含み、そしてハロゲンとはフッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を云う。C₁₋₆ アルキルはメチル、エチル、及び直鎖、環状若しくは分岐鎖のプロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシルを含む。C₂₋₆ アルケニルはエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル又は3-プロペニル、及び直鎖、分岐鎖若しくは環状のブテニル、ペンテニル又はヘキセニルを含む。C₂₋₆ アルキニルはエチニル又はプロピニルを含む。本明細書で云う C₁₋₄ アルキル基は、例えばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、i-プロピル、i-ブチル、t-ブチル、s-ブチルを云い、単独でも他の基の一部であっても、直鎖でも分岐鎖でもよく、そして C₃₋₄ アルキル基は環状、例えばシクロプロピル、シクロブチル、であってもよい。本明細書で云うアルキル基は、場合によっては1、2又は3個のハロゲン原子で置換されていてもよい。

20

【0058】

薬学的に許容される誘導体は溶媒和物及び塩を含む。例えば、式 I の化合物は、慣用の薬学的に許容される酸、例えばマレイン酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、酢酸、フマル酸、サリチル酸、クエン酸、乳酸、マンデル酸、酒石酸及びメタンスルホン酸のような酸との酸付加塩を形成することができる。

【0059】

薬理学

30

本発明の化合物の薬理学的活性は、以下に示すテストで測定し得る。

テスト A - α_7 nAChR サブタイプにおける親和性の検定

ラット海馬膜への 125 I - α -ブンガロトキシシン (BTX) 結合 ラット海馬を冷たい均質化バッファ (HB: 成分の濃度 (mM): トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン 50; MgCl₂ 1; NaCl 120; KCl 5; pH 7.4) 20 容量中で均質化する。均質化物を 1000 g で 5 分間遠心分離し、上澄液を保存し、そしてペレットを再抽出する。プールした上澄液を 12,000 g で 2 分間遠心分離し、洗浄し、そして HB に再懸濁する。膜 (30 ~ 80 μ g) を 5 nM [125 I] α -BTX、1 mg/mL の BSA (牛血清アルブミン)、テスト薬物、及び 2 mM の CaCl₂ 又は 0.5 mM の EGTA [エチレングリコールビス (β -アミノエチルエーテル) のいずれかを用いて 21

40

【0060】

テスト B - α_4 nAChR サブタイプへの親和性の検定

[3 H] - (-) - ニコチン結合 マルチノーバローズ (Martino-Barrows) 及びケラー (Kellar) (Mol Pharm (1987) 31:169-174) を修正した手順を用いて、ラット脳 (皮質及び海馬) を [125 I] α -BTX 結合検定におけるように均質化し、12,000 x g で 20

50

分間遠心分離し、2回洗浄し、次に100 μMフルオロリン酸ジイソプロピルを含むHBに再懸濁する。4℃で20分後、膜（ほぼ0.5 mg）を3 nM [³H] - (-) - ニコチン、テスト薬物、1 μMアトロピン、及び2 mMのCaCl₂又は0.5 mMのEGTAのいずれかを用いて4℃で1時間インキュベートし、そして次にワットマンガラス繊維フィルター（厚さC）（0.5% PEIを用いて1時間予備処理した）上でBrandel細胞収穫機を使用して濾過する。非特異結合が100 μMカルバコールにより記載され、そして特異結合は典型的には84%である。

【0061】

テストA及びBについての結合データ分析

IC₅₀値及び擬似ヒル係数（n_H）を、非線形曲線適合プログラムALLFIT (DeLean A, Munson P J and Rodbard D (1977) Am. J. Physiol., 235:E97-E102)を用いて計算する。飽和曲線を、非線形回帰プログラムENZFITTER (Leatherbarrow, R.J. (1987))を用いてワンサイトモデルに適合させると、[¹²⁵I] - α - B T X及び[³H] - (-) - ニコチンリガンドについてそれぞれK_D値1.67及び1.70 nMが得られる。K_i値は、Cheng - Prusoff一般等式：

$$K_i = [IC_{50}] / ((2 + ([リガンド] / K_D))^n)^{1/n} - 1$$

（式中、n_H < 1.5の場合はいつもn = 1の値を使用し、そしてn_H ≥ 1.5の場合はn = 2の値を使用する）を用いて推定する。サンプルを3回検定し、典型的には±5%である。K_i値は6以上の薬物濃度を用いて決定する。

【0062】

本発明の化合物は一般に、テストA及び／又はテストBのいずれでも結合親和性（K_i）2 μM未満を有する。

【実施例】

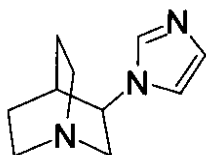
【0063】

下記の実施例は非制限的であり、本発明の特定の側面を具体化するものである。

【0064】

実施例1：3-イミダゾール-1-イル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

【化16】



【0065】

a) 3-イミダゾール-1-イル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクター2-エンイミダゾール（6.53 g, 96ミリモル）の無水CH₂Cl₂（50 mL）溶液に、0℃で窒素雰囲気下で塩化チオニル（2.1 mL, 28.8ミリモル）を滴下すると、微細な白色沈殿物が生じた。15分後に該混合物を無水CH₂Cl₂（50 mL）中の3-キヌクリドン塩酸塩（2.59 g, 16ミリモル）に不活性雰囲気下で0℃で加えた。該混合物を周囲温度に温め、2日間攪拌し、次に飽和NaHCO₃（水溶液）で中和し、10% NaOH（水溶液）の添加によりpH ~ 12に調節し、そしてCH₂Cl₂（3 × 100 mL）中に抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂ - 40グラム；勾配溶出：110% 3 N NH₃/MeOH-CH₂Cl₂, 50 mL/分で40分）に付して、標題の化合物（1a）を橙-黄色粘着性固体（640 mg, 23%）として得た。質量スペクトル（ES⁺）：M+1: 176 (100%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.72 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 6.53 (d, J = 2Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)。

【0066】

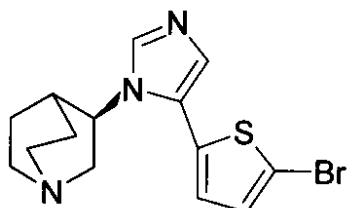
b) 3-イミダゾール-1-イル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

無水EtOH（6 mL）中の3-イミダゾール-1-イル-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクター-2-エン（1a）（356 mg, 2.03ミリモル）及び蟻酸アンモニウム（2.6 g, 40.6ミリモル）の混合物に10% Pd/C（178 mg, 50% w/w）を添加した。密封反応容器を周囲温度に冷却する前に110℃に13時間加熱した。該混合物を珪藻土（0.75"×2"直径）に通して濾過し、EtOHを用いて大まかに洗浄し、そして濃縮して白-黄色粘着性残留物とし、それを引き続きフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂-40グラム；勾配溶出：5~30% 3N NH₃/MeOH-EtOAc、60 mL/分にて25分）により精製して標題の化合物（188 mg, 52%）を得た。質量スペクトル（ES⁺）：M+1:178（100%）；¹H NMR（300MHz, CDCl₃）δ 1.50（m, 1H）, 1.64（m, 1H）, 1.77（m, 2H）, 2.09（app q, J=3Hz, 1H）, 2.81-3.05（m, 4H）, 3.15（dd, J=14.5, 4.4Hz, 1H）, 3.47（ddd, J=14.5, 9.7, 1.8Hz, 1H）, 4.26（m, 1H）, 7.05（s, 1H）, 7.08（s, 1H）, 7.62（s, 1H）。 10

【0067】

実施例2：（R）-3-[5-（5-プロモーチオフェン-2-イル）-イミダゾール-1-イル]-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン

【化17】



20

【0068】

a) 1-（5-プロモーチオフェン-2-イル）-2,2-ジヒドロキシエタノン

二酸化セレン（8.66 g, 78ミリモル）、水（2.8 mL）及び1,4-ジオキサン（75 mL）の混合物を、2-アセチル-5-プロモチオフェン（8 g, 39ミリモル）を1回で添加する前に還流加熱して全微粒子を溶解した（~15分）。15時間還流した後、該混合物を周囲温度に冷却し、珪藻土（1.5"×3"直径）に通して濾過し、Et₂Oでおおまかに洗浄し、そして減圧下で濃縮して、黄色残留物とした。該残留物をクーゲルロー（Kugelrohr）蒸留（150℃/1トル）に付してグリオキサールを黄色油状物として得、それを直ちに沸騰水に添加した。水からの再結晶、濾過、及び乾燥（37℃及び5トル）で、グリオキサール水和物、1-（5-プロモーチオフェン-2-イル）-2,2-ジヒドロキシエタノンを白-ピンク色針状物（6.723 g, 73%）として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 5.43（t, J = 6.1 Hz, 1H）, 6.93（d, J = 6.1 Hz, 2H）, 7.37（d, J = 4.1 Hz, 1H）, 7.81（d, J = 4.1 Hz, 1H）；¹³C NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 90.28, 122.32, 132.23, 135.73, 141.15, 189.6。 30

【0069】

b)（R）-3-[5-（5-プロモーチオフェン-2-イル）-イミダゾール-1-イル]-1-アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン 40

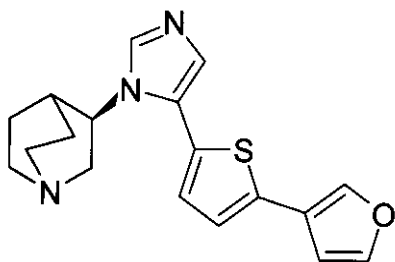
5個の丸底厚壁ガラス瓶に攪拌棒、（R）-（+）-3-アミノキヌクリジン二塩酸塩（440 mg, 2.21ミリモル）、酢酸アンモニウム（195 mg, 2.53ミリモル）、1-（5-プロモーチオフェン-2-イル）-2,2-ジヒドロキシエタノン（500 mg, 2.21ミリモル）、ホルムアルデヒド（37%, 水性-210 μL, 2.53ミリモル）及び氷AcOH/水（1:1, 3.5 mL）を充填した。全瓶を圧着密封し、20分間120℃でマイクロ波放射に付した。得られた混合物を合わせ、水で希釈し、20% NaOH（水溶液）でpH~13に塩基性化し、CHCl₃（5×60 mL）およびEtOAc（2×40 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして回転蒸発により濃縮して、褐色ゴム状残留物とした。該物質をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂-120グラム；勾配溶出：5~10% 4N NH₃/MeOH- 50

EtOAc、90 mL/分で48分)に付して、 ^1H NMR信号積分により決定して5-及び4-プロモチエニル-イミダゾリル化合物の約2:1レギオ-異性体混合物を橙-黄褐色ゴム(1.186 g, 33%)として得た。該混合物を引き続き0.5% DMEAを含む25% MeOH/CO₂を50 mL/分で用いたSFCにより精製し、280 nmで監視して、標題の化合物を薄橙色固体(700 mg, 20%)として得た。質量スペクトル(API+) M+1: 338 (100%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48-1.80 (m, 4H), 1.96 (app q, J = 2.9 Hz, 1H), 2.74-3.16 (m, 5H), 3.37 (ddd, J = 14.5, 10, 2.2 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 6.80 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H)。

【0070】

実施例3: 3-[(R)-5-(5-フラン-3-イル-チオフエン-2-イル)-イミダゾール-1-イル]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

【化18】

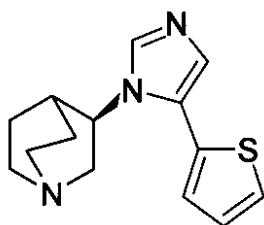


円錐形の厚壁ガラス瓶に攪拌棒、NMR信号の積分に基づいて(R)-3-[(5-プロモチオフエン-2-イル)-イミダゾール-1-イル]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン(実施例6)と(R)-3-[(5-(5-プロモチオフエン-2-イル)-イミダゾール-1-イル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン(実施例7)の7:1混合物(65 mg, 0.19ミリモル)、3-フランボロン酸(62 mg, 0.23ミリモル)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)(7 mg, 0.0095ミリモル)、Cs₂CO₃(124 mg, 0.38ミリモル)及びDME/H₂O/EtOH(7:3:2-1 mL)を充填した。該瓶をアルゴンページ下で密封し、150℃で18分間マイクロ波放射に付した。得られた黒色スラリーを0.7 μm GMFフィルターに通して濾過し、MeOH(1×1 mL)で洗浄し、DMSO(1×1 mL)で希釈し、そしてRP-HPLC精製(勾配溶出: 5~45%アセトニトリルを24 mL/分にて45分-所望の化合物は15.4分で溶出する)に付した。生成物含有フラクションを遠心分離蒸発により濃縮して、標題の化合物をビス-トリフルオロ酢酸塩(67 mg, 64%)として得た。質量スペクトル(API+) M+1: 326 (100%); ^1H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 2.04-2.23 (m, 4H), 2.59 (app d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.34-3.47 (m, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.74-3.94 (m, 2H), 5.22 (app t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.35 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 9.54 (s, 1H)。

【0071】

実施例4: (R)-3-(5-チオフエン-2-イル-イミダゾール-1-イル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

【化19】



実施例 3 に記載の方法で、(R)-3-(5-チオフェン-2-イル-イミダゾール-1-イル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンを副生成物として得た。標題の化合物を RP-HPLC (7.6 分で溶出) で精製して、ビスートリフルオロ酢酸塩を透明な黄色ゴム状物として得た。質量スペクトル (API+) $M+1$: 260 (100%); ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1.98-2.10 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.55 (app t, $J = 3$ Hz, 1 H), 3.35-3.46 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.70-3.87 (m, 2H), 5.15 (app t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 4.0, 3.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 3.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 9.50 (s, 1H)。

【0072】

実施例 3 に使用した方法と同様の方法で製造した下記の構造の化合物を表 1 に示す：

【表 1】

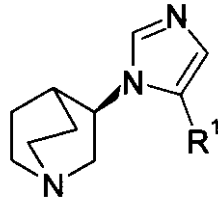


表 1

実施例 番 号	R ¹	LC/MS 保持時間 (分)	MS (M + 1) イオン
4		0.30	260
5		1.61	336
6		0.33	337
7		1.54	342
8		1.51	342

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2004/001659

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 453/02, C07D 453/06, C07D 487/08, A61K 31/439, A61K 31/407, A61P 25/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1219622 A2 (PFIZER PRODUCTIONS INC.), 3 July 2002 (03.07.2002) --	1-22
A	WO 0215662 A2 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY), 28 February 2002 (28.02.2002) ---	1-22
P,A	WO 2004043960 A1 (NEUROSEARCH A/S), 27 May 2004 (27.05.2004) -- -----	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 March 2005

Date of mailing of the international search report

08-03-2005

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson/EO

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

30/01/2005

International application No.

PCT/SE 2004/001659

EP	1219622	A2	03/07/2002	BR	0106462	A	24/09/2002
				CA	2366268	A	29/06/2002
				JP	3591777	B	24/11/2004
				JP	2002255965	A	11/09/2002
				MX	PA02000096	A	11/09/2002
				US	6809094	B	26/10/2004
				US	20020086871	A	04/07/2002
				US	20030119837	A	26/06/2003
				US	20040204416	A	14/10/2004
WO	0215662	A2	28/02/2002	AU	8287501	A	04/03/2002
				AU	8291001	A	04/03/2002
				AU	8464601	A	04/03/2002
				EP	1311505	A	21/05/2003
				JP	2004506734	T	04/03/2004
				US	6492385	B	10/12/2002
				US	6500840	B	31/12/2002
				US	6599916	B	29/07/2003
				US	20020042428	A	11/04/2002
				US	20020042429	A	11/04/2002
				US	20020091135	A	11/07/2002
				WO	0216355	A	28/02/2002
				WO	0217358	A	28/02/2002
WO	2004043960	A1	27/05/2004	US	20040127491	A	01/07/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2004/001659

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 10-14, 16-20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 10-14 and 16-20 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2004/001659

Box II.1

diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	

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

(72)発明者 ジェイムズ・エムプフィールド
アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437. ウィルミントン. ピー・オー・ボックス15437. アストラゼネカ・ウィルミントン
(72)発明者 アイフィーオン・フィリップス
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19061. ボスウィン. ジョンビールドライヴ27
(72)発明者 スコット・スロウナー
アメリカ合衆国デラウェア州19850-5437. ウィルミントン. ピー・オー・ボックス15437. アストラゼネカ・ウィルミントン

Fターム(参考) 4C064 AA06 CC01 DD01 EE08 FF01 GG09
4C086 AA01 AA02 AA03 CB17 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA03 ZA08
ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA68 ZC02 ZC39