

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年8月9日(2007.8.9)

【公表番号】特表2007-516200(P2007-516200A)

【公表日】平成19年6月21日(2007.6.21)

【年通号数】公開・登録公報2007-023

【出願番号】特願2006-518343(P2006-518343)

【国際特許分類】

C 0 7 D	498/20	(2006.01)
A 6 1 K	31/438	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/22	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	25/20	(2006.01)
A 6 1 P	25/34	(2006.01)
A 6 1 P	25/36	(2006.01)
A 6 1 P	25/30	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D	498/20	C S P
A 6 1 K	31/438	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/34	
A 6 1 P	25/36	
A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	1/04	
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/15	Z

【手続補正書】

【提出日】平成19年6月19日(2007.6.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

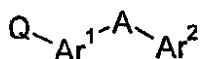
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】

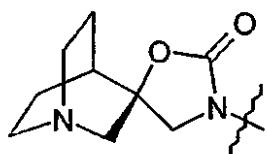


I

の化合物及び薬学的に許容されるその塩。

上記式中、Qは式II:

【化2】



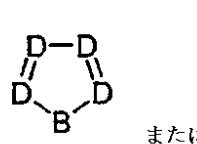
II

の部分であり;

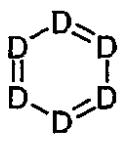
-A-は、-O-、-S-又は-NR¹から選択されるか、又は、Ar¹とAr²を直接連結する結合であり;

Ar¹は式III又はIV:

【化3】



III



IV

から選択され、ここで、Bは、O、S又はNR¹であり;

R¹は、各々独立に水素又はR³から選択され;

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

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

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

R⁴は、各々独立に水素、R⁹、-NR¹⁰R¹¹又は-OR⁸から選択され;

R⁵は、各々独立に水素、R⁹又は-NR¹⁰R¹¹から選択され;

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

R⁸は、水素又はR⁹から選択され;

R^9 は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され、又は5個以下のハロゲン原子で置換された、及び $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、-CN、-NR¹⁰R¹¹、-OR¹²から選択される1個以下の置換基で置換された、直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され；

R^{10} 及び R^{11} は、各々独立に水素、 R^{12} 、-C(O)R¹²、-S(O)_nR¹²から選択され、又はいずれかの-NR¹⁰R¹¹において一緒に-(CH₂)_pJ(CH₂)_qであり、ここでJはO、S、NH、NR¹²又は結合であり；

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

A^{r2} は、0～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、及び0～1個の硫黄原子を含む、無置換の5又は6員環の芳香族環又はヘテロ芳香族環から選択され、又は0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子、及び0～1個の硫黄原子を含む、8、9又は10員環の縮合芳香族環系又は縮合ヘテロ芳香族環系から選択され、又は0～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、及び0～1個の硫黄原子を含む、5又は6員環の芳香族環又はヘテロ芳香族環から選択され、又は0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子、及び0～1個の硫黄原子を含む、8、9又は10員環の縮合芳香族環系又は縮合ヘテロ芳香族環系から選択され、ここで、該 A^{r2} 部分は、それぞれ、 R^3 、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R⁴、-S(O)_nR⁵、-NR⁶R⁷、-OR⁸から選択された1個から3個の置換基を有してもよく；

nは、各々0、1又は2であり；

pは、各々2、3又は4であり；

qは、各々0、1又は2である。

【請求項2】

A^{r1} は、式III又はIV：

【化4】



III

IV

から選択され；

B は、O、S又はNR¹であり；

R^1 は、各々独立に水素又はR³から選択され；

Dは、各々独立にN又はCR²から選択され、但し、Dの2個はNであり；

R^2 は、各々独立に水素、R³、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R⁴、-S(O)_nR⁵、-NR⁶R⁷、-OR⁸、Q又は結合から選択され、但し、R²の1個はQであり、また1個はA^{r1}からAへの、若しくは-A-が結合の場合は、A^{r2}へ連結する結合であり；

R^3 は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基であり、又は5個以下のハロゲン原子で置換された、及び-CN、-C(O)R⁴、-S(O)_nR⁵、-NR⁶R⁷又は-OR⁸から選択された2個以下の置換基で置換された直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基であり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、各々独立に水素又はR⁹から選択され；

R^9 は、無置換の直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され、又は5個以下のハロゲン原子で置換された、及び-CN、-NR¹⁰R¹¹、-OR¹²から選択される1個以下の置換基で置換された、直鎖状、分枝鎖状又は環状の $C_1 - C_6$ アルキル基から選択され；

R^{10} 及び R^{11} は、各々独立に水素であり；

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

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

Ar²は、無置換の、フェニル；2-ピリジル、3-ピリジル又は4-ピリジル；2-ピリミジル、4-ピリミジル又は5-ピリミジル；2-ピラジニル又は3-ピラジニル；2-フリル又は3-フリル；2-チオフェニル又は3-チオフェニル；1-ピロリル、2-ピロリル又は3-ピロリル；2-キナゾリル、4-キナゾリル又は5-キナゾリル；2-オキサゾリル、4-オキサゾリル又は5-オキサゾリル；2-イミダゾリル、4-イミダゾリル又は5-イミダゾリル；1-ナフチル又は2-ナフチル；2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル又は8-キノリル；1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル又は8-イソキノリル；2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル、4-ベンゾフラニル、5-ベンゾフラニル、6-ベンゾフラニル又は7-ベンゾフラニル；2-ベンゾ[b]チオフェニル、3-ベンゾ[b]チオフェニル、4-ベンゾ[b]チオフェニル、5-ベンゾ[b]チオフェニル、6-ベンゾ[b]チオフェニル又は7-ベンゾ[b]チオフェニル；2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル又は7-インドリル；2-ベンゾオキサゾリル、4-ベンゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、6-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル又は5-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリルから選択され；又は、R³、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R⁴、-S(O)_nR⁵、-NR⁶R⁷、-OR⁸から選択される1~3個の置換基で置換された上記のいずれかのAr²部分から選択され；

nは、各々0、1又は2である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R²の1個はQであり、また1個はAr¹からAへ連結する結合であり、その他は水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Q及び-A-Ar²がAr¹上で互いに1,3-位の関係にある、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

-A-がAr¹とAr²を直接連結する結合である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

Ar¹が式IIIの部分である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

Ar¹がフラン環又はチオフェン環から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

Ar¹が式IIIの部分であり、そしてBがO又はSから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

Ar¹が式IIIの部分であり、そしてBがSである、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

Ar¹が式IIIの部分であり、そしてDがCR²であり、ここで、R²の1個はQであり、または1個はAr¹とAを連結する結合であり、その他は水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

R³は、

メチル、エチル、

直鎖状、環状又は分枝鎖状のプロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシル、

エテニル、又は1-プロペニル、2-プロペニル若しくは3-プロペニル、

直鎖状、分枝鎖状又は環状のブテニル、ペンテニル又はヘキセニル、

エチニル又はプロピニル、

クロロ、ブロモ、フルオロ又はヨード、-CN、-NO₂、-C(O)R⁴、-S(O)_nR⁵、-NR⁶R⁷又は-OR⁸

から選択され；

R⁴は、各々独立に水素、R⁹、-NR¹⁰R¹¹、-OR⁸、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、メトキシメチル、トリフルオロメトキシメチル、メトキシエチル又はトリフルオロメトキシエチルから選択され；

R⁵は、各々独立に水素、R⁹又は-NR¹⁰R¹¹から選択され；

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

R⁸は、水素又はR⁹から選択され；

R⁹は、

メチル、エチル、

直鎖状、環状又は分枝鎖状のプロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシル、

エテニル、又は1-プロペニル、2-プロペニル若しくは3-プロペニル、

直鎖状、分枝鎖状又は環状のブテニル、ペンテニル又はヘキセニル、

エチニル又はプロピニル

から選択され、ここで、該R⁹部分は、5個以下のクロロ、ブロモ、フルオロ又はヨード原子を有してもよく、そして-CN、-NR¹⁰R¹¹ OR¹²から選択される1個以下の置換基を有してもよく；

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

R¹²は、

メチル、エチル、

直鎖状、環状又は分枝鎖状のプロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシル、

エテニル、又は1-プロペニル、2-プロペニル若しくは3-プロペニル、

直鎖状、分枝鎖状又は環状のブテニル、ペンテニル又はヘキセニル、

エチニル又はプロピニル

であり、ここで、該R¹²部分は、5個までのクロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード原子を有してもよく；

A^{r2}は、無置換のフェニル；2-ピリジル、3-ピリジル又は4-ピリジル；2-ピリミジル、4-ピリミジル又は5-ピリミジル；2-ピラジニル又は3-ピラジニル；2-フリル又は3-フリル；2-チオフェニル又は3-チオフェニル；1-ピロリル、2-ピロリル又は3-ピロリル；2-キナゾリル、4-キナゾリル又は5-キナゾリル；2-オキサゾリル、4-オキサゾリル又は5-オキサゾリル；2-イミダゾリル、4-イミダゾリル又は5-イミダゾリル；1-ナフチル又は2-ナフチル；2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル又は8-キノリル；1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル又は8-イソキノリル；2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル、4-ベンゾフラニル、5-ベンゾフラニル、6-ベンゾフラニル又は7-ベンゾフラニル；2-ベンゾ[b]チオフェニル、3-ベンゾ[b]チオフェニル、4-ベンゾ[b]チオフェニル、5-ベンゾ[b]チオフェニル、6-ベンゾ[b]チオフェニル又は7-ベンゾ[b]チオフェニル；2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル又は7-インドリル；2-ベンゾオキサゾリル、4-ベン

ゾオキサゾリル、5 - ベンゾオキサゾリル、6 - ベンゾオキサゾリル又は7 - ベンゾオキサゾリル；2 - ベンゾチアゾリル、4 - ベンゾチアゾリル、5 - ベンゾチアゾリル、6 - ベンゾチアゾリル又は7 - ベンゾチアゾリルから選択され；又は、1, 2若しくは3個のR³置換基で置換された上記のAr²部分のいずれかから選択される。

請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

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

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

【請求項 1 3】

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

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

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項14】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

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

【請求項 1 6】

放射性同位体がトリチウムである、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

7ニコチン性アセチルコリン受容体からの、請求項 1 5 に記載の化合物の置換を測定することを含む、7ニコチン性アセチルコリン受容体に結合し、その活性を作動的、部分作動的又は拮抗的に調節する、新規な医薬化合物を発見する方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 に記載の化合物を含む、7ニコチン性受容体の活性化が有益であるヒトの病気又は状態を、治療または予防するための医薬。

【請求項 1 9】

ヒトの病気又は状態が神経系疾患、精神異常又は知能障害から選択される、請求項 1 8 に記載の医薬。

【請求項 2 0】

ヒトの病気又は状態がアルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意力障害、記憶喪失

、注意欠陥多動性障害、パーキンソン病、ハンチントン病、トウレット症候群、コリン作動性シナプス欠損の神経変性疾患、不安症、統合失調症、躁病又は躁うつ病から選択される、請求項18に記載の医薬。

【請求項21】

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

【請求項22】

ニコチン性アセチルコリン受容体を介する神経伝達の機能不全によって起こる、哺乳類の状態又は疾患を治療或いは予防する方法であって、上記の疾患又は状態の治療或いは予防に効果がある請求項21に記載の医薬組成物の治療的に有効な量を、該哺乳類に投与することを含む方法。

【請求項23】

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

【請求項24】

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

【請求項25】

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

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

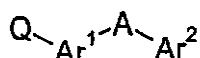
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

本発明の化合物(*nAChRs*)は、式I:

【化1】

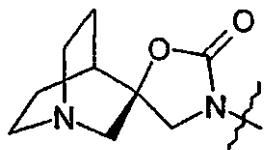


I

の化合物及び薬学的に許容されるその塩である。

上記式中、Qは式II:

【化2】



II

の部分であり;

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

Ar¹は式III又はIV:

【化3】



III

IV

から選択され、ここで、Bは、O、S又はNR¹であり；

R¹は、各々独立に水素又はR³から選択され；

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

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

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

R⁴は、各々独立に水素、R⁹、-NR¹⁰R¹¹又は-OR⁸から選択され；

R⁵は、各々独立に水素、R⁹又は-NR¹⁰R¹¹から選択され；

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

R⁸は、水素又はR⁹から選択され；

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

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

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

Ar²は、0~2個の窒素原子、0~1個の酸素原子、及び0~1個の硫黄原子を含む、無置換の5又は6員環の芳香族環又はヘテロ芳香族環から選択され、又は0~3個の窒素原子、0~1個の酸素原子、及び0~1個の硫黄原子を含む、8、9又は10員環の縮合芳香族環系又は縮合ヘテロ芳香族環系から選択され、又は0~2個の窒素原子、0~1個の酸素原子、及び0~1個の硫黄原子を含む、5又は6員環の芳香族環又はヘテロ芳香族環から選択され、又は0~3個の窒素原子、0~1個の酸素原子、及び0~1個の硫黄原子を含む、8、9又は10員環の縮合芳香族環系又は縮合ヘテロ芳香族環系から選択され、ここで、前記したAr²部分は、それぞれ、R³、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R⁴、-S(O)_nR⁵、-NR⁶R⁷、-OR⁸から選択された1~3個の置換基を有してもよく；

nは、各々0、1又は2であり；

pは、各々2、3又は4であり；

qは、各々0、1又は2である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 6 4

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 0 6 4】

Xが有機金属基である式XIIの化合物、又はどちらかのYが有機金属基である式XIIIの化合物は、X又はYが水素、ハロゲン又はOSO₂CF₃である対応する式の化合物から好適な金属化又は交換の手順により製造することができる。有機金属基がB(OH)₂である化合物は、水素又はハロゲン基を有する好適な芳香族化合物から、対応するアリールリチウム又はアリールマグネシウム化合物への転換と、それに続くトリアルキルボレートとの反応、その後の生成したホウ酸エステルの加水分解により製造することができる。同様に、有機金属基がトリアルキルスタンニル基である化合物は、水素又はハロゲン基を有する好適な芳香族化合物から、対応するアリールリチウム又はアリールマグネシウム化合物への転換と、それに続く適切なトリアルキルスタンニルハライドとの反応により製造することができる。アリールリチウム又はアリールマグネシウム化合物の生成は、好適な不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で行われる。別法として、有機金属基がB(OH)₂である化合物は、ハロゲン又はOSO₂CF₃基を有する好適な芳香族化合物から、ビス(ピナコラート)ジボロン及び有機金属触媒との反応と、それに続く生成したホウ酸エステルの加水分解により製造することができ、該有機金属基がトリアルキルスタンニル基である化合物は、ハロゲン又はOSO₂CF₃基を有する好適な芳香族化合物から、有機金属触媒の存在下、好適なビス(トリアルキル錫)との反応により製造することができる。反応は、好適な不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で行われ、好適な有機金属触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)が挙げられる。反応は、約0℃から約150℃、好ましくは約20℃から約100℃の温度で行われる。この様な転換反応を達成する代表的な方法は、当業者に知られている。