

(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2007-503384

(P2007-503384A)

(43) 公表日 平成19年2月22日(2007.2.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 3/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/04	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 31/195 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
<b>A 6 1 K 31/197 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/195	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-523699 (P2006-523699)	(71) 出願人	397067152
(86) (22) 出願日	平成16年8月9日 (2004.8.9)		ファイザー・プロダクツ・インク
(85) 翻訳文提出日	平成18年2月21日 (2006.2.21)		アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
(86) 国際出願番号	PCT/IB2004/002604		イースタン・ポイント・ロード
(87) 国際公開番号	W02005/018622	(74) 代理人	100091731
(87) 国際公開日	平成17年3月3日 (2005.3.3)		弁理士 高木 千嘉
(31) 優先権主張番号	60/497, 353	(74) 代理人	100127926
(32) 優先日	平成15年8月22日 (2003.8.22)		弁理士 結田 純次
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次
		(72) 発明者	ジョウサム・ウォズワース・コウ
			アメリカ合衆国コネチカット州0634
			O. グロトン, イースタンポイントロード
			. ファイザー・グローバル・リサーチ・ア
			ンド・ディヴェロップメント
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肥満症の治療又は体重減量を容易にする若しくは促進するための医薬組成物

## (57) 【要約】

肥満症、太りすぎの状態及び強迫性過食の治療のための医薬組成物が開示される。

本医薬組成物は、ニコチンレセプター部分的アゴニスト及び 2 リガンド及び製薬学的に許容し得る担体の治療上効果的な組合せからなる。これらの化合物の使用方法も同様に開示される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

肥満症、強迫性過食の治療、又は体重減量を容易にする若しくは促進するための医薬組成物であって、

(a) ニコチンレセプター部分的アゴニスト又は製薬上許容し得るその塩；

(b) 2 リガンド又は製薬上許容し得るその塩；及び

(c) 製薬上許容し得る担体；

を含有し、活性物質(a)及び(b)が、肥満症、強迫性過食の治療、又は体重減量を促進する若しくは容易にするために、組成物を有効にする量で存在する、上記医薬組成物。

## 【請求項 2】

2 リガンドがガバペンチン又はプレガバリンである、請求項 1 記載の医薬組成物。

10

## 【請求項 3】

2 リガンドが、

3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸；

3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸；

(3S,5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S,5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸；

(3S,5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸；

3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸；

3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン酸；

20

(3S,5R) - 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸；

(3S,5R) - 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン酸；

3 - アミノ - 5 - メチル - 7 - フェニル - ヘプタン酸；

3 - アミノ - 5 - メチル - 7 - (2,4 - ジフルオロ - フェニル) - ヘプタン酸；

3 - アミノ - 8 - (2,3 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オクタン酸；

3 - アミノ - 8 - (2,4 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オクタン酸；

2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘプタン酸；

(2R,4R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘプタン酸；

(2R,4S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘプタン酸；

2 - アミノメチル - 3 - [1 - 4 - メチル - ペンチル] - シクロプロピル] - プロピオン酸；

30

2 - アミノメチル - 4 - エチル - 8 - メチル - ノナン酸；

2 - アミノメチル - 3 - (1 - メチル - シクロプロピル) - プロピオン酸；

2 - アミノメチル - 4,4 - ジメチル - 8 - メチル - ノナン酸；

2 - アミノメチル - 4 - シクロヘキシル - 3 - メチル酪酸；

2 - アミノメチル - 4,6 - ジメチル - ヘプタン酸；

1 - (アミノメチル) - シクロヘキサン酢酸；

(1 - アミノメチル - 3 - メチルシクロヘキシル) 酢酸；

(1 - アミノメチル - 3 - メチルシクロペンチル) 酢酸；

(1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチルシクロペンチル) 酢酸；

(S) - 3(アミノメチル) - 5 - メチルヘキサン酸；

40

3 - (1 - アミノメチル) - 5 - メチルヘプタン酸又は3 - (1 - アミノメチル) - 5 - メチルヘキサン酸；

C - [1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロヘプチル] - メチルアミン；

(3S,4S) - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸；

(3 - アミノ - メチル - ビシクロ[3.2.0]ヘプト - 3 - イル) - 酢酸；

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン；

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘプチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン；及び

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘプチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン

50

ン塩酸塩、並びに

それらの製薬上許容し得る塩から選択される、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

2 リガンドが、

( { 2 - [ ( 4 - ブロモフェニル ) スルファニル ] エチル } アミノ ) 酢酸 tert - ブチル ;

( { 2 - [ ( 4 - クロロフェニル ) スルファニル ] エチル } アミノ ) 酢酸 tert - ブチル ;

{ 2 - ( 2,4 - ジクロロフェノキシ ) エチル } アミノ } 酢酸 tert - ブチル ;

( { 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) スルファニル ] エチル } アミノ ) 酢酸 tert - ブチル ;

{ 2 - ( 7 - イソキノリニルスルファニル ) エチル } アミノ } 酢酸 tert - ブチル ;

( { 2 - [ ( 4 - クロロフェニル ) スルファニル ] エチル } アミノ ) 酢酸 ;

( { 2 - [ ( 4 - ブロモフェニル ) スルファニル ] エチル } アミノ ) 酢酸 ;

[ ( 2 - { [ 4 - ( アミノメチル ) フェニル ] スルファニル } エチル ) アミノ ] 酢酸 ;

{ 2 - ( 2,4 - ジクロロフェノキシ ) エチル } アミノ } 酢酸 ;

( { 2 - [ ( 4 - クロロベンジル ) スルファニル ] エチル } アミノ ) 酢酸 ;

( 1R,5R,6S ) - [ 6 - ( アミノメチル ) ピシクロ [ 3.2.0 ] ヘプト - 6 - イル ] 酢酸 ;

( 1 , 3 , 5 ) - [ 3 - ( アミノメチル ) ピシクロ [ 3.2.0 ] ヘプト - 3 - イル ] 酢酸 ;

{ 2 - ( 7 - イソキノリニルスルファニル ) エチル } アミノ } 酢酸 ;

( { 2 - [ ( 4 - クロロフェニル ) スルファニル ] エチル } アミノ ) 酢酸エチル ;

[ 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - プロピルアミノ ] - 酢酸 tert - ブチル ;

[ 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - プロピルアミノ ] - 酢酸塩酸塩 ;

[ 2 - ( 4 - ミチルスルファニル - フェニルスルファニル ) - エチルアミノ ] - 酢酸 tert - ブチル ;

[ 2 - ( 4 - メチルスルファニル - フェニルスルファニル ) - エチルアミノ ] - 酢酸塩酸塩 ;

及び

( 4 - フェニルブチルアミノ ) - 酢酸メチル ; 並びに

それらの製薬上許容し得る塩から選択される、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

2 リガンドが、

4 - フェニルブチルアミノ酢酸塩酸塩 ;

[ 2 - ( 3 - クロロ - フェノキシ ) - ブチルアミノ ] - 酢酸二塩酸塩 ;

2 - アミノメチル - 5 - クロロ - 安息香酸 ;

2 - アミノメチル - 4,5 - ジクロロ - 安息香酸 ;

2 - アミノメチル - 3 - ブロモ - 安息香酸 ;

2 - アミノメチル - 6 - クロロ - 安息香酸 ;

2 - ( 1 - アミノエチル ) - 安息香酸 ;

2,3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - カルボン酸 ; 及び

3 - ( 2 - アミノメチル - 5 - クロロ - フェニル ) - 4H - [ 1,2,4 ] オキサジアゾール - 5 - オン ; 並びに

それらの製薬上許容し得る塩から選択される、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

ニコチンレセプター部分的アゴニストが、

9 - ブロモ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [ 1,2 - a ] [ 1,5 ] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - クロロ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [ 1,2 - a ] [ 1,5 ] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - フルオロ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [ 1,2 - a ] [ 1,5 ] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - エチル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [ 1,2 - a ] [ 1,5 ] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - メチル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [ 1,2 - a ] [ 1,5 ] ジアゾシ

10

20

30

40

50

- ン - 8 - オン ;  
 9 - フェニル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2 - a] [1,5] ジアゾ  
 シン - 8 - オン ;  
 9 - ビニル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2 - a] [1,5] ジアゾシ  
 ン - 8 - オン ;  
 9 - ブロモ - 3 - メチル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2 - a] [1  
 ,5] ジアゾシン - 8 - オン ;  
 3 - ベンジル - 9 - ブロモ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2 - a]  
 [1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;  
 3 - ベンジル - 9 - クロロ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2 - a] 10  
 [1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - アセチル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a] [1,5] ジアゾシ  
 ン - 8 - オン ;  
 9 - ヨード - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a] [1,5] ジアゾシン  
 - 8 - オン ;  
 9 - シアノ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a] [1,5] ジアゾシン  
 - 8 - オン ;  
 9 - エチニル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a] [1,5] ジアゾシ  
 ン - 8 - オン ;  
 9 - (2 - プロペニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a] [1,5] 20  
 ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (2 - プロピル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a] [1,5] ジ  
 アゾシン - 8 - オン ;  
 9 - カルボメトキシ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a] [1,5] ジ  
 アゾシン - 8 - オン ;  
 9 - カルボキシアルデヒド - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a] [1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (2,6 - ジフルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1  
 ,2a] [1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - フェニル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a] [1,5] ジアゾシ 30  
 ン - 8 - オン ;  
 9 - (2 - フルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a]  
 [1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (4 - フルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a]  
 [1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (3 - フルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a]  
 [1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1  
 ,2a] [1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1 40  
 ,2a] [1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (2,5 - ジフルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1  
 ,2a] [1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;  
 6 - メチル - 5 - オキソ - 6,13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2 (10), 3, 8 - トリエン ;  
 5 - オキソ - 6,13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2 (10), 3, 8 -  
 トリエン ;  
 6 - オキソ - 5,7,13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2 (10), 3,  
 8 - トリエン ;  
 4,5 - ジフルオロ - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン ; 50

- 5 - フルオロ - 10 - アザ - トリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - カルボニトリル ;
- 4 - エチニル - 5 - フルオロ - 10 - アザ - トリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 5 - エチニル - 10 - アザ - トリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - カルボニトリル ;
- 6 - メチル - 5 - チア - 5 - ジオキサ - 6, 13 - ジアザテトラシクロ  $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ペンタデカ - 2(10), 3, 8 - トリエン ;
- 10 - アザ - トリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 4 - フルオロ - 10 - アザ - トリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ; 10
- 4 - メチル - 10 - アザ - トリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 4 - トリフルオロメチル - 10 - アザ - トリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 4 - ニトロ - 10 - アザトリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 7 - メチル - 5, 7, 13 - トリアザテトラシクロ  $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ペンタデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ;
- 6 - メチル - 5, 7, 13 - トリアザテトラシクロ  $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ペンタデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ;
- 6, 7 - ジメチル - 5, 7, 13 - トリアザテトラシクロ  $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ペンタデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ; 20
- 6 - メチル - 7 - フェニル - 5, 7, 13 - トリアザテトラシクロ  $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ペンタデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ;
- 6, 7 - ジメチル - 5, 8, 14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]$  ヘキサデカ - 2(11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン ;
- 5, 8, 14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]$  ヘキサデカ - 2(11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン ;
- 14 - メチル - 5, 8, 14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]$  ヘキサデカ - 2(11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン ;
- 5 - オキサ - 7, 13 - ジアザテトラシクロ  $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ペンタデカ - 2(10), 3, 6, 8 - テトラエン ; 30
- 6 - メチル - 5 - オキサ - 7, 13 - ジアザテトラシクロ  $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ペンタデカ - 2(10), 3, 6, 8 - テトラエン ;
- 4 - クロロ - 10 - アザトリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 10 - アザトリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - イルシアニド ;
- 1 - (10 - アザトリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - イル) - 1 - エタノン ;
- 10 - アザトリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - オール ;
- 7 - メチル - 5 - オキサ - 6, 13 - ジアザテトラシクロ  $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ペンタデカ - 2, 4(8), 6, 9 - テトラエン ;
- 4, 5 - ジクロロ - 10 - アザトリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ; 40
- 11 - アザテトラシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - カルボニトリル ;
- 1 - [11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - イル] - 1 - エタノン ;
- 1 - [11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - イル] - 1 - プロパノン ;
- 4 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - カルボニトリル ;
- 5 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - カルボニトリル ; 50

- 6 - メチル - 7 - チア - 5,14 - ジアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 6 - メチル - 5,7,14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 6,7 - ジメチル - 5,7,14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 5,7,14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 5,6 - ジメチル - 5,7,14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,6,8 - テトラエン ;
- 5 - メチル - 5,7,14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,6,8 - テトラエン ;
- 6 - (トリフルオロメチル) - 7 - チア - 5,14 - ジアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 5,8,15 - トリアザテトラシクロ  $[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]$  ヘプタデカ - 2(11),3,5,7,9 - ペンタエン ;
- 7 - メチル - 5,8,15 - トリアザテトラシクロ  $[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]$  ヘプタデカ - 2(11),3,5,7,9 - ペンタエン ;
- 6 - メチル - 5,8,15 - トリアザテトラシクロ  $[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]$  ヘプタデカ - 2(11),3,5,7,9 - ペンタエン ;
- 6,7 - ジメチル - 5,8,15 - トリアザテトラシクロ  $[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]$  ヘプタデカ - 2(11),3,5,7,9 - ペンタエン ;
- 7 - オキサ - 5,14 - ジアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 6 - メチル - 7 - オキサ - 5,14 - ジアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 5 - メチル - 7 - オキサ - 6,14 - ジアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 6 - メチル - 5 - オキサ - 7,14 - ジアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,6,8 - テトラエン ;
- 7 - メチル - 5 - オキサ - 6,14 - ジアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,6,8 - テトラエン ;
- 4,5 - ジフルオロ - 11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;
- 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;
- 5 - クロロ - 4 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;
- 4 - (1 - エチニル) - 5 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;
- 5 - (1 - エチニル) - 4 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;
- 5,6 - ジフルオロ - 11 - アザ - トリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2,4,6 - トリエン ;
- 6 - トリフルオロメチル - 11 - アザ - トリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2,4,6 - トリエン ;
- 6 - メトキシ - 11 - アザ - トリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;
- 11 - アザ - トリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 6 - オール ;
- 6 - フルオロ - 11 - アザ - トリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;
- 11 - アザ - トリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 5 - オール ;
- 4 - ニトロ - 11 - アザ - トリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;
- 5 - ニトロ - 11 - アザ - トリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;

5 - フルオロ - 11 - アザ - トリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

6 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 11 - アザ - トリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ; 及び

それらの製薬上許容し得る塩及びそれらの光学異性体から選択される、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

ニコチンレセプター部分的アゴニストが、

9 - ブロモ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2 - a][1,5]ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - クロロ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2 - a][1,5]ジアゾシン - 8 - オン ; 10

9 - フルオロ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2 - a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - アセチル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - ヨード - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - シアノ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - カルボメトキシ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ; 20

9 - カルボキシアルデヒド - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - (2,6 - ジフルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - フェニル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - (2 - フルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;

6 - メチル - 5 - チア - 5 - ジオキサ - 6,13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(10), 3, 8 - トリエン ; 30

4 - フルオロ - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

4 - トリフルオロメチル - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

4 - ニトロ - 10 - アザトリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

6 - メチル - 5,7,13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ;

6,7 - ジメチル - 5,8,14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘキサデカ - 2(11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン ;

5,8,14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘキサデカ - 2(11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン ; 40

5 - オキサ - 7,13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(10), 3, 6, 8 - テトラエン ;

6 - メチル - 5 - オキサ - 7,13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(10), 3, 6, 8 - テトラエン ;

10 - アザトリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - イルシアニド ;

1 - (10 - アザトリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - イル) - 1 - エタノン ;

11 - アザトリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - カルボニトリル ;

- 1 - [11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 5 - イル] - 1 - エタノン ;
- 1 - [11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 5 - イル] - 1 - プロパノン ;
- 4 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 5 - カルボニトリル ;
- 5 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 4 - カルボニトリル ;
- 6 - メチル - 7 - チア - 5,14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 6 - メチル - 5,7,14 - トリアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 6,7 - ジメチル - 5,7,14 - トリアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 6 - メチル - 7 - オキサ - 5,14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 6 - メチル - 5 - オキサ - 7,14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10),3,6,8 - テトラエン ;
- 5,6 - ジフルオロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2,4,6 - トリエン ;
- 6 - トリフルオロメチル - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2,4,6 - トリエン ;
- 6 - メトキシ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;
- 6 - フルオロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;
- 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 5 - オール、及びそれらの製薬上許容し得る塩及びそれらの光学異性体から選択される、請求項 6 記載の医薬組成物。

10

20

## 【請求項 8】

哺乳類における肥満症、過食の治療、及び/又は、体重減量を容易にする若しくは促進するための方法であって、

(a) ニコチンレセプター部分的アゴニスト又は製薬上許容し得るその塩 ;

30

(b) 2 リガンド又は製薬上許容し得るその塩 ; 及び

(c) 製薬上許容し得る担体 ;

を含有し、活性物質 (a) 及び (b) が、肥満症、強迫性過食又は太りすぎの状態の治療のために組成物を有効にする量で存在する医薬組成物の、肥満症を軽減するための有効量を哺乳類に投与することを含む、上記方法。

## 【請求項 9】

2 リガンドがガバペンチン又はプレガバリンである、請求項 8 記載の方法。

## 【請求項 10】

2 リガンドが、

3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸 ;

40

3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸 ;

(3S,5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3S,5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸 ;

(3S,5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸 ;

3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3S,5R) - 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(3S,5R) - 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

3 - アミノ - 5 - メチル - 7 - フェニル - ヘプタン酸 ;

3 - アミノ - 5 - メチル - 7 - (2,4 - ジフルオロ - フェニル) - ヘプタン酸 ;

50



- 3 - アミノ - 8 - (2,3 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オクタン酸 ;  
 3 - アミノ - 8 - (2,4 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オクタン酸 ;  
 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;  
 (2R, 4R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;  
 (2R, 4S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;  
 2 - アミノメチル - 3 - [1 - 4 - メチル - ペンチル] - シクロプロピル] - プロピオン酸 ;  
 2 - アミノメチル - 4 - エチル - 8 - メチル - ノナン酸 ;  
 2 - アミノメチル - 3 - (1 - メチル - シクロプロピル) - プロピオン酸 ;  
 2 - アミノメチル - 4,4 - ジメチル - 8 - メチル - ノナン酸 ;  
 2 - アミノメチル - 4 - シクロヘキシル - 3 - メチル酪酸 ; 10  
 2 - アミノメチル - 4,6 - ジメチル - ヘプタン酸 ;  
 1 - (アミノメチル) - シクロヘキサン酢酸 ;  
 (1 - アミノメチル - 3 - メチルシクロヘキシル) 酢酸 ;  
 (1 - アミノメチル - 3 - メチルシクロペンチル) 酢酸 ;  
 (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチルシクロペンチル) 酢酸 ;  
 (S) - 3 - (アミノメチル) - 5 - メチルヘキサン酸 ;  
 3 - (1 - アミノメチル) - 5 - メチルヘプタン酸 又は 3 - (1 - アミノメチル) - 5 - メチル  
 ヘキサン酸 ;  
 C - [1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロヘプチル] - メチルアミン ;  
 (3S,4S) - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ; 20  
 (3 - アミノ - メチル - ビシクロ[3.2.0]ヘプト - 3 - イル) - 酢酸 ;  
 3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オ  
 ン ;  
 3 - (1 - アミノメチル - シクロヘプチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オ  
 ン ; 及び  
 3 - (1 - アミノメチル - シクロヘプチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オ  
 ン塩酸塩 ; 並びに  
 その製薬上許容し得る塩から選択される、請求項 8 記載の方法。  
 【請求項 11】  
 2 リガンドが、 30  
 ( { 2 - [(4 - プロモフェニル)スルファニル]エチル } アミノ ) 酢酸 tert - ブチル ;  
 ( { 2 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル]エチル } アミノ ) 酢酸 tert - ブチル ;  
 { [2 - (2,4 - ジクロロフェノキシ)エチル]アミノ } 酢酸 tert - ブチル ;  
 ( { 2 - [(4 - クロロベンジル)スルファニル]エチル } アミノ ) 酢酸 tert - ブチル ;  
 { [2 - (7 - イソキノリニルスルファニル)エチル]アミノ } 酢酸 tert - ブチル ;  
 ( { 2 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル]エチル } アミノ ) 酢酸 ;  
 ( { 2 - [(4 - プロモフェニル)スルファニル]エチル } アミノ ) 酢酸 ;  
 [(2 - { [4 - (アミノメチル)フェニル]スルファニル } エチル)アミノ]酢酸 ;  
 { [2 - (2,4 - ジクロロフェノキシ)エチル]アミノ } 酢酸 ;  
 (1R,5R,6S) - [6 - (アミノメチル)ビシクロ[3.2.0]ヘプト - 6 - イル]酢酸 ; 40  
 (1 , 3 , 5 ) - [3 - (アミノメチル)ビシクロ[3.2.0]ヘプト - 3 - イル]酢酸 ;  
 ( { 2 - [(4 - クロロベンジル)スルファニル]エチル } アミノ ) 酢酸 ;  
 { [2 - (7 - イソキノリニルスルファニル)エチル]アミノ } 酢酸 ;  
 ( { 2 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル]エチル } アミノ ) 酢酸エチル ;  
 [2 - (4 - クロロ - フェノキシ) - プロピルアミノ] - 酢酸 tert - ブチル ;  
 [2 - (4 - クロロ - フェノキシ) - プロピルアミノ] - 酢酸塩酸塩 ;  
 [2 - (4 - メチルスルファニル - フェニルスルファニル) - エチルアミノ] - 酢酸 tert - ブ  
 チル ;  
 [2 - (4 - メチルスルファニル - フェニルスルファニル) - エチルアミノ] - 酢酸塩酸塩 ;  
 (4 - フェニルブチルアミノ) - 酢酸塩メチル ; 50

4 - フェニルブチルアミノ酢酸塩酸塩 ;  
 [2 - (3 - クロロ - フェノキシ) - ブチルアミノ] - 酢酸二塩酸塩 ;  
 2 - アミノメチル - 5 - クロロ - 安息香酸 ;  
 2 - アミノメチル - 4,5 - ジクロロ - 安息香酸 ;  
 2 - アミノメチル - 3 - ブロモ - 安息香酸 ;  
 2 - アミノメチル - 6 - クロロ - 安息香酸 ;  
 2 - (1 - アミノエチル) - 安息香酸 ;  
 2,3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - カルボン酸 ; 及び  
 3 - (2 - アミノメチル - 5 - クロロ - フェニル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オ  
 ン ; 並びに

10

その製薬上許容し得る塩から選択される、請求項 8 記載の方法。

【請求項 12】

ニコチン部分的アゴニストが、

- 9 - ブロモ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2 - a][1,5]ジアゾシ  
 ン - 8 - オン ;  
 9 - クロロ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2 - a][1,5]ジアゾシ  
 ン - 8 - オン ;  
 9 - フルオロ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2 - a][1,5]ジアゾ  
 シン - 8 - オン ;  
 9 - エチル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2 - a][1,5]ジアゾシ 20  
 ン - 8 - オン ;  
 9 - メチル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2 - a][1,5]ジアゾシ  
 ン - 8 - オン ;  
 9 - フェニル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2 - a][1,5]ジアゾ  
 シン - 8 - オン ;  
 9 - ビニル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2 - a][1,5]ジアゾシ  
 ン - 8 - オン ;  
 9 - ブロモ - 3 - メチル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2 - a][1  
 ,5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 3 - ベンジル - 9 - ブロモ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2 - a] 30  
 [1,5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 3 - ベンジル - 9 - クロロ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2 - a]  
 [1,5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - アセチル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2a][1,5]ジアゾシ  
 ン - 8 - オン ;  
 9 - ヨード - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2a][1,5]ジアゾシン  
 - 8 - オン ;  
 9 - シアノ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2a][1,5]ジアゾシン  
 - 8 - オン ;  
 9 - エチニル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2a][1,5]ジアゾシ 40  
 ン - 8 - オン ;  
 9 - (2 - プロペニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2a][1,5]  
 ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (2 - プロピル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2a][1,5]ジ  
 アゾシン - 8 - オン ;  
 9 - カルボメトキシ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2a][1,5]ジ  
 アゾシン - 8 - オン ;  
 9 - カルボキシアリデヒド - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2a][  
 1,5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (2,6 - ジフルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1 50

- ,2a][1,5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - フェニル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a][1,5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (2 - フルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a][1,5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (4 - フルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a][1,5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (3 - フルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a][1,5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (3,5 - ジフルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a][1,5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a][1,5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (2,5 - ジフルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド [1,2a][1,5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 6 - メチル - 5 - オキソ - 6,13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(10),3,8 - トリエン ;  
 5 - オキソ - 6,13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2(10),3,8 - トリエン ;  
 6 - オキソ - 5,7,13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2(10),3,8 - トリエン ;  
 4,5 - ジフルオロ - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;  
 5 - フルオロ - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 4 - カルボニトリル ;  
 4 - エチニル - 5 - フルオロ - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;  
 5 - エチニル - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 4 - カルボニトリル ;  
 6 - メチル - 5 - チア - 5 - ジオキサ - 6,13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(10),3,8 - トリエン ;  
 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;  
 4 - フルオロ - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;  
 4 - メチル - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;  
 4 - トリフルオロメチル - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;  
 4 - ニトロ - 10 - アザトリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;  
 7 - メチル - 5,7,13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;  
 6 - メチル - 5,7,13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;  
 6,7 - ジメチル - 5,7,13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;  
 6 - メチル - 7 - フェニル - 5,7,13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;  
 6,7 - ジメチル - 5,8,14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘキサデカ - 2(11),3,5,7,9 - ペンタエン ;  
 5,8,14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘキサデカ - 2(11),3,5,7,9 - ペンタエン ;  
 14 - メチル - 5,8,14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘキサデカ - 2(11),3,5,7,9 - ペンタエン ;

- 5 - オキサ - 7,13 - ジアザテトラシクロ  $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ペンタデカ - 2(10),3,6,8 - テトラエン ;
- 6 - メチル - 5 - オキサ - 7,13 - ジアザテトラシクロ  $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ペンタデカ - 2(10),3,6,8 - テトラエン ;
- 4 - クロロ - 10 - アザトリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;
- 10 - アザトリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 4 - イルシアニド ;
- 1 - (10 - アザトリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 4 - イル) - 1 - エタノン ;
- 10 - アザトリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 4 - オール ;
- 7 - メチル - 5 - オキサ - 6,13 - ジアザテトラシクロ  $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ペンタデカ - 2,4(8),6,9 - テトラエン ;
- 4,5 - ジクロロ - 10 - アザトリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;
- 11 - アザテトラシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 5 - カルボニトリル ;
- 1 - [11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 5 - イル] - 1 - エタノン ;
- 1 - [11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 5 - イル] - 1 - プロパノン ;
- 4 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 5 - カルボニトリル ;
- 5 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 4 - カルボニトリル ;
- 6 - メチル - 7 - チア - 5,14 - ジアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 6 - メチル - 5,7,14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 6,7 - ジメチル - 5,7,14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 5,7,14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 5,6 - ジメチル - 5,7,14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,6,8 - テトラエン ;
- 5 - メチル - 5,7,14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,6,8 - テトラエン ;
- 6 - (トリフルオロメチル) - 7 - チア - 5,14 - ジアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 5,8,15 - トリアザテトラシクロ  $[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]$  ヘプタデカ - 2(11),3,5,7,9 - ペンタエン ;
- 7 - メチル - 5,8,15 - トリアザテトラシクロ  $[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]$  ヘプタデカ - 2(11),3,5,7,9 - ペンタエン ;
- 6 - メチル - 5,8,15 - トリアザテトラシクロ  $[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]$  ヘプタデカ - 2(11),3,5,7,9 - ペンタエン ;
- 6,7 - ジメチル - 5,8,15 - トリアザテトラシクロ  $[11.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]$  ヘプタデカ - 2(11),3,5,7,9 - ペンタエン ;
- 7 - オキサ - 5,14 - ジアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 6 - メチル - 7 - オキサ - 5,14 - ジアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;
- 5 - メチル - 7 - オキサ - 6,14 - ジアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;

10

20

30

40

50

- 6 - メチル - 5 - オキサ - 7,14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2 (10), 3, 6, 8 - テトラエン ;
- 7 - メチル - 5 - オキサ - 6,14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2 (10), 3, 6, 8 - テトラエン ;
- 4,5 - ジフルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 5 - クロロ - 4 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 4 - (1 - エチニル) - 5 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 5 - (1 - エチニル) - 4 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 5,6 - ジフルオロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2, 4, 6 - トリエン ;
- 6 - トリフルオロメチル - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2, 4, 6 - トリエン ;
- 6 - メトキシ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 6 - オール ;
- 6 - フルオロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - オール ;
- 4 - ニトロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 5 - ニトロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 5 - フルオロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 6 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

並びにその製薬上許容し得る塩及び光学異性体から選択される、請求項 8 記載の方法。

【請求項 13】

ニコチン部分的アゴニストが、

- 9 - ブロモ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2 - a][1,5]ジアゾシン - 8 - オン ;
- 9 - クロロ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2 - a][1,5]ジアゾシン - 8 - オン ;
- 9 - フルオロ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2 - a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;
- 9 - アセチル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;
- 9 - ヨード - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;
- 9 - シアノ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;
- 9 - カルボメトキシ - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;
- 9 - カルボキシアルデヒド - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;
- 9 - (2,6 - ジフルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;
- 9 - フェニル - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;
- 9 - (2 - フルオロフェニル) - 1,2,3,4,5,6 - ヘキサヒドロ - 1,5 - メタノ - ピリド[1,2a][1,5] ジアゾシン - 8 - オン ;

6 - メチル - 5 - チア - 5 - ジオキサ - 6,13 - ジアザテトラシクロ  $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ペンタデカ - 2(10),3,8 - トリエン ;

4 - フルオロ - 10 - アザ - トリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;

4 - トリフルオロメチル - 10 - アザ - トリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;

4 - ニトロ - 10 - アザトリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;

6 - メチル - 5,7,13 - トリアザテトラシクロ  $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ペンタデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;

6,7 - ジメチル - 5,8,14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]$  ヘキサデカ - 2(11),3,5,7,9 - ペンタエン ;

5,8,14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]$  ヘキサデカ - 2(11),3,5,7,9 - ペンタエン ;

5 - オキサ - 7,13 - ジアザテトラシクロ  $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ペンタデカ - 2(10),3,6,8 - テトラエン ;

6 - メチル - 5 - オキサ - 7,13 - ジアザテトラシクロ  $[9.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ペンタデカ - 2(10),3,6,8 - テトラエン ;

10 - アザトリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 4 - イルシアニド ;

1 - (10 - アザトリシクロ  $[6.3.1.0^{2,7}]$  ドデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 4 - イル) - 1 - エタノン ;

11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 5 - カルボニトリル ;

1 - [11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 5 - イル] - 1 - エタノン ;

1 - [11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 5 - イル] - 1 - プロパノン ;

4 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 5 - カルボニトリル ;

5 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 4 - カルボニトリル ;

6 - メチル - 7 - チア - 5,14 - ジアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;

6 - メチル - 5,7,14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;

6,7 - ジメチル - 5,7,14 - トリアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;

6 - メチル - 7 - オキサ - 5,14 - ジアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,5,8 - テトラエン ;

6 - メチル - 5 - オキサ - 7,14 - ジアザテトラシクロ  $[10.3.1.0^{2,10}.0^{4,8}]$  ヘキサデカ - 2(10),3,6,8 - テトラエン ;

5,6 - ジフルオロ - 11 - アザ - トリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2,4,6 - トリエン ;

6 - トリフルオロメチル - 11 - アザ - トリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2,4,6 - トリエン ;

6 - メトキシ - 11 - アザ - トリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;

6 - フルオロ - 11 - アザ - トリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン ;

11 - アザ - トリシクロ  $[7.3.1.0^{2,7}]$  トリデカ - 2(7),3,5 - トリエン - 5 - オール ;

並びにその製薬上許容し得る塩及び光学異性体から選択される、請求項 1 2 記載の方法。

#### 【請求項 1 4】

哺乳類における肥満症、又は 2 型糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、及び死亡率増加を含む太りすぎの状態が顕著な疾患及び病的状態からなる群から選択される疾患又は状態の治療のための請求項 1 記載の医薬組成物であって、

10

20

30

40

50

(a) ニコチンレセプター部分的アゴニスト又は製薬上許容し得るその塩；

(b) 2 リガンド又は製薬上許容し得るその塩；及び

(c) 製薬上許容し得る担体；

を含有し、活性物質(a)及び(b)が、このような疾患又は状態のために組成物を有効にする量で存在する、上記医薬組成物。

#### 【請求項15】

哺乳類における肥満症、又は2型糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、及び死亡率増加を含む太りすぎの状態が顕著な疾患及び状態から選択される疾患又は状態の請求項8記載の治療の方法であって、

(a) ニコチンレセプター部分的アゴニスト又は製薬上許容し得るその塩；

(b) 2 リガンド又は製薬上許容し得るその塩；及び

(c) 製薬上許容し得る担体；

を含有し、活性物質(a)及び(b)が、このような疾患又は状態のために組成物を有効にする量で存在する医薬組成物を、該哺乳類へ投与することを含む、上記方法。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は哺乳類(例：ヒト)における肥満症、強迫性過食の治療、又は体重減量を容易にするもしくは促進するための、ニコチンレセプター部分的アゴニスト(NRPA)及び2リガンドを含む医薬組成物に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

用語NRPAは哺乳類の組織における神経型ニコチン性アセチルコリン特異的レセプター部位に結合し、そして部分的なアゴニスト反応を誘発する、全ての化学的物質に言及する。部分的アゴニスト反応はここでは所定の機能的分析において部分的、又は不完全な機能的効果を意味するものと定義される。更に、部分的アゴニストは完全なアゴニスト作用を阻害する能力によりアンタゴニスト活性をある程度示す(Feldman, R.S., Meyer, J.S. & Quenzer, L. F. Principles of Neuropsychopharmacology, 1997; Sinauer Assoc. Inc.)。

#### 【0003】

いくつかの2リガンドが知られている。サイクリック2リガンドであるガバペンチンは市販されており(Neurontin<sup>(R)</sup>、Warner-Lambert Company)そして、てんかん及び神経障害痛の治療に広範囲に臨床使用されている。このようなサイクリック2リガンドは、1977年5月17日に発行された米国特許4,024,175、及び1978年5月2日に発行された米国特許4,087,544に記載されている。これらの特許及び出願は参照によりそれらの全体として本願に組み入れられる。本発明は哺乳類(例：ヒト)において、悪心及び/又は胃の不調を引き起す望ましくない副作用の激しさを軽減した、肥満症、太りすぎの状態又は強迫性過食の治療に使用できる。

#### 【0004】

肥満症は、死亡率増加、並びに2型糖尿病、高血圧及び脂質代謝異常の発生に繋がる主たる健康リスクである。それはアメリカ合衆国において防ぎ得る死亡の2番目の主因であり、年間30万人以上の死亡原因となっている。肥満症に基づく直接年間保険医療費は700億ドルと推定され、一方、アメリカ合衆国経済に対する総費用は1400億ドル以上と推定されている。アメリカ合衆国においては成人の50%以上が太りすぎであり、人口の約1/4は(BMI30以上の)肥満体と考えられる。更に、アメリカ合衆国において肥満症の罹患率は過去10年の間に約50%近く増加した。肥満症の大部分が世界の工業先進国、とりわけアメリカ合衆国とヨーロッパで発生している一方、日本における肥満症の罹患率も増加しつつある。成人の肥満症の罹患率は西欧の殆どの国では10~25%である。肥満症の発生率の増大はWHOが肥満症を重大な疾患と認識するのを促進した。必要なものは中程度の肥満体患者の体脂肪を選択的に下げることにより、治療初期体重の10

10

20

30

40

50

～ 15 % の持続的な減量を誘導する、経口的に有効な薬剤である。これらの経口的に有効な薬剤はエネルギー消費を上げ、摂食と脂肪組織からの分配エネルギーを下げるはずである。この持続する体重減量の程度は、肥満症により悪化する高血糖症、高血圧および高脂血症のような疾患を含む併存疾患を改善するだろう。

#### 【 0 0 0 5 】

しかしながら、肥満症の治療において体重減量薬が治療的に有用であっても、体重減量薬の使用には重大な問題がある。特に、ヒトで試験されたこれらの薬剤の多くが悪心、嘔吐、潰瘍、便秘、鼓腸、下痢、高血圧、呼吸抑制及び精神的、身体的依存性を含む消化器系の合併症のような重篤な副作用を場合によっては引き起こすことがあり得る。

#### 【 発明の開示 】

10

#### 【 課題を解決するための手段 】

#### 【 0 0 0 6 】

本発明は、肥満症、強迫性過食の治療及び / 又は体重減量を促進する若しくは容易にする医薬組成物であって、

( a ) ニコチンレセプター部分的アゴニスト又は製薬学的に許容し得るその塩；

( b ) 2 リガンド又は製薬学的に許容し得るその塩；及び、

( c ) 製薬学的に許容し得る担体；を含有し、

活性物質 ( a ) 及び ( b ) は、肥満症、強迫性過食の治療及び / 又は、体重減量を容易にする若しくは促進するためにその組成物を有効にする量で存在する、医薬組成物に関する

20

#### 【 0 0 0 7 】

より特定の本発明の実施態様では、適切な 2 リガンドは下記から選択される：

3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸；

3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸；

( 3S , 5R ) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸；

( 3S , 5R ) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸；

( 3S , 5R ) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸；

3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸；

3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン酸；

( 3S , 5R ) - 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸；

30

( 3S , 5R ) - 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン酸；

3 - アミノ - 5 - メチル - 7 - フェニル - ヘプタン酸；

3 - アミノ - 5 - メチル - 7 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - ヘプタン酸；

3 - アミノ - 8 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル ) - 5 - メチル - オクタン酸；

3 - アミノ - 8 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) - 5 - メチル - オクタン酸；

2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘプタン酸；

( 2R , 4R ) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘプタン酸；

( 2R , 4S ) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘプタン酸；

2 - アミノメチル - 3 - [ 1 - 4 - メチル - ペンチル ] - シクロプロピル ] - プロピオン酸；

2 - アミノメチル - 4 - エチル - 8 - メチル - ノナン酸；

40

2 - アミノメチル - 3 - ( 1 - メチル - シクロプロピル ) - プロピオン酸；

2 - アミノメチル - 4 , 4 - ジメチル - 8 - メチル - ノナン酸；

2 - アミノメチル - 4 - シクロヘキシル - 3 - メチル酪酸；

2 - アミノメチル - 4 , 6 - ジメチル - ヘプタン酸；

1 - ( アミノメチル ) - シクロヘキサノ酢酸；

( 1 - アミノメチル - 3 - メチルシクロヘキシル ) 酢酸；

( 1 - アミノメチル - 3 - メチルシクロペンチル ) 酢酸；

( 1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチルシクロペンチル ) 酢酸；

#### 【 0 0 0 8 】

( S ) - 3 - ( アミノメチル ) - 5 - メチルヘキサノ酸；

50



3 - (1 - アミノメチル) - 5 - メチルヘプタン酸 又は 3 - (1 - アミノメチル) - 5 - メチルヘキサン酸 ;

C - [1 - (1H - テトラゾ - ル - 5 - イルメチル) - シクロヘプチル] - メチルアミン ;

(3S, 4S) - (1 - アミノメチル - 3, 4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

(3 - アミノ - メチル - ビシクロ[3.2.0]ヘプト - 3 - イル) - 酢酸 ;

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4H - [1, 2, 4]オキサジアゾ - ル - 5 - オン ;

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘプチルメチル) - 4H - [1, 2, 4]オキサジアゾ - ル - 5 - オン ;

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘプチルメチル) - 4H - [1, 2, 4]オキサジアゾ - ル - 5 - オン塩酸塩 ; 10

{ 2 - [(4 - ブロモフェニル)スルファニル]エチル } アミノ ) 酢酸 tert - ブチル ;

{ 2 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル]エチル } アミノ ) 酢酸 tert - ブチル ;

{ 2 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ)エチル } アミノ } 酢酸 tert - ブチル ;

{ 2 - [(4 - クロロベンジル)スルファニル]エチル } アミノ ) 酢酸 tert - ブチル ;

{ 2 - (7 - イソキノリニルスルファニル)エチル } アミノ } 酢酸 tert - ブチル ;

{ 2 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル]エチル } アミノ ) 酢酸 ;

{ 2 - [(4 - ブロモフェニル)スルファニル]エチル } アミノ ) 酢酸 ;

[2 - { [4 - (アミノメチル)フェニル]スルファニル } エチル]アミノ ] 酢酸 ;

{ 2 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ)エチル } アミノ } 酢酸 ; 20

{ 2 - [(4 - クロロベンジル)スルファニル]エチル } アミノ ) 酢酸 ;

(1R, 5R, 6S) - [6 - (アミノメチル)ビシクロ[3.2.0]ヘプト - 6 - イル]酢酸 ;

(1, 3, 5) - [3 - (アミノメチル)ビシクロ[3.2.0]ヘプト - 3 - イル]酢酸 ;

{ 2 - (7 - イソキノリニルスルファニル)エチル } アミノ } 酢酸 ;

{ 2 - [(4 - クロロフェニル)スルファニル]エチル } アミノ ) 酢酸エチル ;

#### 【 0 0 0 9 】

[2 - (4 - クロロ - フェノキシ) - プロピルアミノ] - 酢酸 tert - ブチル ;

[2 - (4 - クロロ - フェノキシ) - プロピルアミノ] - 酢酸塩酸塩 ;

[2 - (4 - メチルスルファニル - フェニルスルファニル) - エチルアミノ] - 酢酸 tert - ブチル ; 30

[2 - (4 - メチルスルファニル - フェニルスルファニル) - エチルアミノ] - 酢酸塩酸塩 ;

(4 - フェニルブチルアミノ) - 酢酸塩メチル ;

4 - フェニルブチルアミノ酢酸塩酸塩 ;

[2 - (3 - クロロ - フェノキシ) - ブチルアミノ] - 酢酸二塩酸塩 ;

2 - アミノメチル - 5 - クロロ - 安息香酸 ;

2 - アミノメチル - 4, 5 - ジクロロ - 安息香酸 ;

2 - アミノメチル - 3 - ブロモ - 安息香酸 ;

2 - アミノメチル - 6 - クロロ - 安息香酸 ;

2 - (1 - アミノエチル) - 安息香酸 ;

2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインド - ル - 4 - カルボン酸 ; 及び 40

3 - (2 - アミノメチル - 5 - クロロ - フェニル) - 4H - [1, 2, 4]オキサジアゾ - ル - 5 - オン。

#### 【 0 0 1 0 】

他のより特定の本発明の実施態様では、ニコチンレセプター部分的アゴニストは下記から選択される :

9 - ブロモ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2 - a][1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2 - a][1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - フルオロ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2 - a][1, 5] 50

- 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - エチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5]  
 ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5]  
 ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - フェニル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5]  
 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - ビニル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5]  
 ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 3 - ベンジル - 9 - ブロモ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 3 - ベンジル - 9 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - アセチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5]  
 ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - ヨード - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 【 0 0 1 1 】  
 9 - シアノ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - エチニル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5]  
 ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (2 - プロペニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (2 - プロピル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - カルボメトキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - カルボキシアルデヒド - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - フェニル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5]  
 ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 9 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 【 0 0 1 2 】  
 9 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;  
 6 - メチル - 5 - オキソ - 6, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2

(10), 3, 8 - トリエン ;

5 - オキソ - 6, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2(10), 3, 8 - トリエン ;

6 - オキソ - 5, 7, 13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2(10), 3, 8 - トリエン ;

4, 5 - ジフルオロ - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

5 - フルオロ - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - カルボニトリル ;

4 - エチニル - 5 - フルオロ - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ; 10

5 - エチニル - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - カルボニトリル ;

6 - メチル - 5 - チア - 5 - ジオキサ - 6, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2(10), 3, 8 - トリエン ;

10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

4 - フルオロ - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

4 - メチル - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

4 - トリフルオロメチル - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ; 20

4 - ニトロ - 10 - アザトリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

# 【 0 0 1 3 】

7 - メチル - 5, 7, 13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ;

6 - メチル - 5, 7, 13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ;

6, 7 - ジメチル - 5, 7, 13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ;

6 - メチル - 7 - フェニル - 5, 7, 13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ; 30

6, 7 - ジメチル - 5, 8, 14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>] ヘキサデカ - 2(11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン ;

5, 8, 14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>] ヘキサデカ - 2(11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン ;

14 - メチル - 5, 8, 14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>] ヘキサデカ - 2(11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン ;

5 - オキサ - 7, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2(10), 3, 6, 8 - テトラエン ;

6 - メチル - 5 - オキサ - 7, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2(10), 3, 6, 8 - テトラエン ; 40

4 - クロロ - 10 - アザトリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

10 - アザトリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - イルシアニド ;

1 - (10 - アザトリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - イル) - 1 - エタノン ;

10 - アザトリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - オール ;

7 - メチル - 5 - オキサ - 6, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2(10), 3, 6, 9 - テトラエン ;

# 【 0 0 1 4 】

4, 5 - ジクロロ - 10 - アザトリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

11 - アザテトラシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>] トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - カルボニト 50

リル；

- 1 - [11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - イル] - 1  
- エタノン；
- 1 - [11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - イル] - 1  
- プロパノン；
- 4 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5  
- カルボニトリル；
- 5 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4  
- カルボニトリル；
- 6 - メチル - 7 - チア - 5, 14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン；
- 6 - メチル - 5, 7, 14 - トリアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン；
- 6, 7 - ジメチル - 5, 7, 14 - トリアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン；
- 5, 7, 14 - トリアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン；
- 5, 6 - ジメチル - 5, 7, 14 - トリアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 6, 8 - テトラエン；
- 5 - メチル - 5, 7, 14 - トリアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 6, 8 - テトラエン；
- 6 - (トリフルオロメチル) - 7 - チア - 5, 14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン；
- 【0 0 1 5】
- 5, 8, 15 - トリアザテトラシクロ[11.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘプタデカ - 2(11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン；
- 7 - メチル - 5, 8, 15 - トリアザテトラシクロ[11.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘプタデカ - 2(11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン；
- 6 - メチル - 5, 8, 15 - トリアザテトラシクロ[11.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘプタデカ - 2(11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン；
- 6, 7 - ジメチル - 5, 8, 15 - トリアザテトラシクロ[11.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘプタデカ - 2(11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン；
- 7 - オキサ - 5, 14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン；
- 6 - メチル - 7 - オキサ - 5, 14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン；
- 5 - メチル - 7 - オキサ - 6, 14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン；
- 6 - メチル - 5 - オキサ - 7, 14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 6, 8 - テトラエン；
- 7 - メチル - 5 - オキサ - 6, 14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 6, 8 - テトラエン；
- 4, 5 - ジフルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン；
- 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン；
- 5 - クロロ - 4 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン；
- 4 - (1 - エチニル) - 5 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン；

## 【 0 0 1 6 】

5 - (1 - エチニル) - 4 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

5, 6 - ジフルオロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2, 4, 6 - トリエン ;

6 - トリフルオロメチル - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2, 4, 6 - トリエン ;

6 - メトキシ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 6 - オール ;

6 - フルオロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - オール ;

4 - ニトロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

5 - ニトロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

5 - フルオロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

及び

6 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ; 並びに

それらの製薬学的に許容し得る塩及びそれらの光学異性体。

## 【 0 0 1 7 】

更に好ましくは、ニコチンレセプター部分的アゴニストは下記から選択される :

9 - ブロモ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2 - a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2 - a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - フルオロ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2 - a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - アセチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - ヨード - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - シアノ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - カルボメトキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - カルボキシアリデヒド - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - フェニル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

6 - メチル - 5 - チア - 5 - ジオキサ - 6, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(10), 3, 8 - トリエン ;

4 - フルオロ - 10 - アザ - トリシクロ[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

## 【 0 0 1 8 】

4 - トリフルオロメチル - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

4 - ニトロ - 10 - アザトリシクロ[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

6 - メチル - 5, 7, 13 - トリアザテトラシクロ[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(10),

10

20

30

40

50

- 3, 5, 8 - テトラエン ;
- 6, 7 - ジメチル - 5, 8, 14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘキサデカ - 2 (11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン ;
- 5, 8, 14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘキサデカ - 2(11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン ;
- 5 - オキサ - 7, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(10), 3, 6, 8 - テトラエン ;
- 6 - メチル - 5 - オキサ - 7, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2 (10), 3, 6, 8 - テトラエン ;
- 10 - アザトリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - イルシアニド ; 10
- 1 - (10 - アザトリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - イル) - 1 - エタノン ;
- 11 - アザトリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - カルボニトリル ;
- 1 - [11 - アザトリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - イル] - 1 - エタノン ;
- 1 - [11 - アザトリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - イル] - 1 - プロパノン ;
- 4 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - カルボニトリル ; 20
- 5 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - カルボニトリル ;
- 【 0 0 1 9 】
- 6 - メチル - 7 - チア - 5, 14 - ジアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2 (10), 3, 5, 8 - テトラエン ;
- 6 - メチル - 5, 7, 14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ;
- 6, 7 - ジメチル - 5, 7, 14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2 (10), 3, 5, 8 - テトラエン ;
- 6 - メチル - 7 - オキサ - 5, 14 - ジアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ; 30
- 6 - メチル - 5 - オキサ - 7, 14 - ジアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 6, 8 - テトラエン ;
- 5, 6 - ジフルオロ - 11 - アザ - トリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2, 4, 6 - トリエン ;
- 6 - トリフルオロメチル - 11 - アザ - トリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2, 4, 6 - トリエン ;
- 6 - メトキシ - 11 - アザ - トリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 6 - フルオロ - 11 - アザ - トリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;
- 及び 40
- 11 - アザ - トリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - オール ; 並びに
- それらの製薬学的に許容し得る塩及びそれらの光学異性体。
- 【 0 0 2 0 】
- 本発明は、哺乳類における肥満症、過食の治療及び / 又は体重減量を促進する若しくは容易にする方法であって、
- (a) ニコチンレセプター部分的アゴニスト又は製薬学的に許容し得るその塩 ;
- (b) 2 リガンド又は製薬学的に許容し得るその塩 ; 及び
- (c) 製薬学的に許容し得る担体 ; を含有し、
- 活性物質 (a) 及び (b) は、肥満症、強迫性過食又は太りすぎの状態の治療のために化 50

合物を有効にする量で存在する、医薬組成物の、肥満症を軽減するための有効量を該哺乳類に個々に投与することを含む方法。

【 0 0 2 1 】

他の更に特定の本発明の実施態様では、ニコチンレセプター部分的アゴニストが下記から選択される：

- 9 - ブロモ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - フルオロ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - エチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - フェニル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - ビニル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - ブロモ - 3 - メチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 3 - ベンジル - 9 - ブロモ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 3 - ベンジル - 9 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2 - a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - アセチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - ヨード - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；

【 0 0 2 2 】

- 9 - シアノ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - エチニル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - (2 - プロペニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - (2 - プロピル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - カルボメトキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - カルボキシアルデヒド - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - フェニル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；
- 9 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド [1, 2a] [1, 5] ジアゾシン - 8 - オン；

9 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド  
[1, 2a][1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ -  
ピリド [1, 2a][1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;

【 0 0 2 3 】

9 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ -  
ピリド [1, 2a][1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ -  
ピリド [1, 2a][1, 5]ジアゾシン - 8 - オン ;

6 - メチル - 5 - オキソ - 6, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2 10  
(10), 3, 8 - トリエン ;

5 - オキソ - 6, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2(10), 3, 8  
- トリエン ;

6 - オキソ - 5, 7, 13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2(10)  
, 3, 8 - トリエン ;

4, 5 - ジフルオロ - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン  
;

5 - フルオロ - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 -  
カルボニトリル ;

4 - エチニル - 5 - フルオロ - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - 20  
トリエン ;

5 - エチニル - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 -  
カルボニトリル ;

6 - メチル - 5 - チア - 5 - ジオキサ - 6, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペ  
ンタデカ - 2(10), 3, 8 - トリエン ;

10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

4 - フルオロ - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

4 - メチル - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

4 - トリフルオロメチル - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - ト  
リエン ; 30

4 - ニトロ - 10 - アザトリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

【 0 0 2 4 】

7 - メチル - 5, 7, 13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(10)  
, 3, 5, 8 - テトラエン ;

6 - メチル - 5, 7, 13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(10)  
, 3, 5, 8 - テトラエン ;

6, 7 - ジメチル - 5, 7, 13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(  
10), 3, 5, 8 - テトラエン ;

6 - メチル - 7 - フェニル - 5, 7, 13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタ  
デカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ; 40

6, 7 - ジメチル - 5, 8, 14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘキサデカ - 2  
(11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン ;

5, 8, 14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘキサデカ - 2(11), 3, 5, 7, 9  
- ペンタエン ;

14 - メチル - 5, 8, 14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘキサデカ - 2(11)  
, 3, 5, 7, 9 - ペンタエン ;

5 - オキサ - 7, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2(10), 3, 6  
, 8 - テトラエン ;

6 - メチル - 5 - オキサ - 7, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2  
(10), 3, 6, 8 - テトラエン ; 50



- 4 - クロロ - 10 - アザトリシクロ[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;  
 10 - アザトリシクロ[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - イルシアニド ;  
 1 - (10 - アザトリシクロ[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - イル) - 1 -  
 エタノン ;  
 10 - アザトリシクロ[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - オール ;  
**【 0 0 2 5 】**  
 7 - メチル - 5 - オキサ - 6, 13 - ジアザテトラシクロ[9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ペンタデカ - 2  
 , 4(8), 6, 9 - テトラエン ;  
 4, 5 - ジクロロ - 10 - アザトリシクロ[6.3.1.0<sup>2,7</sup>]ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;  
 11 - アザテトラシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - カルボニト 10  
 リル ;  
 1 - [11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - イル] - 1  
 - エタノン ;  
 1 - [11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - イル] - 1  
 - プロパノン ;  
 4 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5  
 - カルボニトリル ;  
 5 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4  
 - カルボニトリル ;  
 6 - メチル - 7 - チア - 5, 14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2( 20  
 10), 3, 5, 8 - テトラエン ;  
 6 - メチル - 5, 7, 14 - トリアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10)  
 , 3, 5, 8 - テトラエン ;  
 6, 7 - ジメチル - 5, 7, 14 - トリアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2  
 (10), 3, 5, 8 - テトラエン ;  
 5, 7, 14 - トリアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 5, 8 -  
 テトラエン ;  
 5, 6 - ジメチル - 5, 7, 14 - トリアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2  
 (10), 3, 6, 8 - テトラエン ;  
 5 - メチル - 5, 7, 14 - トリアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10) 30  
 , 3, 6, 8 - テトラエン ;  
**【 0 0 2 6 】**  
 6 - (トリフルオロメチル) - 7 - チア - 5, 14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]  
 ヘキサデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ;  
 5, 8, 15 - トリアザテトラシクロ[11.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘプタデカ - 2(11), 3, 5, 7, 9  
 - ペンタエン ;  
 7 - メチル - 5, 8, 15 - トリアザテトラシクロ[11.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘプタデカ - 2(11)  
 , 3, 5, 7, 9 - ペンタエン ;  
 6 - メチル - 5, 8, 15 - トリアザテトラシクロ[11.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘプタデカ - 2(11)  
 , 3, 5, 7, 9 - ペンタエン ; 40  
 6, 7 - ジメチル - 5, 8, 15 - トリアザテトラシクロ[11.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]ヘプタデカ - 2  
 (11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン ;  
 7 - オキサ - 5, 14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 5  
 , 8 - テトラエン ;  
 6 - メチル - 7 - オキサ - 5, 14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ -  
 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ;  
 5 - メチル - 7 - オキサ - 6, 14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ -  
 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ;  
 6 - メチル - 5 - オキサ - 7, 14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ -  
 2(10), 3, 6, 8 - テトラエン ; 50

7 - メチル - 5 - オキサ - 6, 14 - ジアザテトラシクロ[10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ヘキサデカ - 2(10), 3, 6, 8 - テトラエン ;

4, 5 - ジフルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

4 - クロロ - 5 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

【 0 0 2 7 】

5 - クロロ - 4 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

4 - (1 - エチニル) - 5 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ; 10

5 - (1 - エチニル) - 4 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

5, 6 - ジフルオロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2, 4, 6 - トリエン ;

6 - トリフルオロメチル - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2, 4, 6 - トリエン ;

6 - メトキシ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 6 - オール ;

6 - フルオロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ; 20

11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - オール ;

4 - ニトロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

5 - ニトロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

5 - フルオロ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

及び

6 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ; 並びに

それらの製薬学的に許容し得る塩及びそれらの光学異性体。

【 0 0 2 8 】

更に好ましくは、ニコチンレセプター部分アゴニストは下記から選択される :

9 - ブロモ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2 - a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ; 30

9 - クロロ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2 - a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - フルオロ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2 - a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - アセチル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - ヨード - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ; 40

9 - シアノ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - カルボメトキシ - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - カルボキシアルデヒド - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

9 - フェニル - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド[1, 2a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ; 50

9 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1, 5 - メタノ - ピリド  
[1, 2a][1, 5] ジアゾシン - 8 - オン ;

6 - メチル - 5 - チア - 5 - ジオキサ - 6, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]  
ペンタデカ - 2(10), 3, 8 - トリエン ;

【 0 0 2 9 】

4 - フルオロ - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

4 - トリフルオロメチル - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - ト  
リエン ;

4 - ニトロ - 10 - アザトリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

6 - メチル - 5, 7, 13 - トリアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ; 10

6, 7 - ジメチル - 5, 8, 14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>] ヘキサデカ - 2  
(11), 3, 5, 7, 9 - ペンタエン ;

5, 8, 14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>] ヘキサデカ - 2(11), 3, 5, 7, 9  
- ペンタエン ;

5 - オキサ - 7, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2(10), 3, 6  
, 8 - テトラエン ;

6 - メチル - 5 - オキサ - 7, 13 - ジアザテトラシクロ [9.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ペンタデカ - 2  
(10), 3, 6, 8 - テトラエン ;

10 - アザトリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - イルシアニド ; 20

1 - (10 - アザトリシクロ [6.3.1.0<sup>2,7</sup>] ドデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 - イル) - 1 -  
エタノン ;

11 - アザトリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>] トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - カルボニトリ  
ル ;

1 - [11 - アザトリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>] トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - イル] - 1  
- エタノン ;

1 - [11 - アザトリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>] トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - イル] - 1  
- プロパノン ;

4 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>] トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 -  
カルボニトリル ; 30

【 0 0 3 0 】

5 - フルオロ - 11 - アザトリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>] トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 4 -  
カルボニトリル ;

6 - メチル - 7 - チア - 5, 14 - ジアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ヘキサデカ - 2(  
10), 3, 5, 8 - テトラエン ;

6 - メチル - 5, 7, 14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ヘキサデカ - 2(10)  
, 3, 5, 8 - テトラエン ;

6, 7 - ジメチル - 5, 7, 14 - トリアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ヘキサデカ - 2  
(10), 3, 5, 8 - テトラエン ;

6 - メチル - 7 - オキサ - 5, 14 - ジアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ヘキサデカ - 40  
2(10), 3, 5, 8 - テトラエン ;

6 - メチル - 5 - オキサ - 7, 14 - ジアザテトラシクロ [10.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>] ヘキサデカ -  
2(10), 3, 6, 8 - テトラエン ;

5, 6 - ジフルオロ - 11 - アザ - トリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>] トリデカ - 2, 4, 6 - トリエン  
;

6 - トリフルオロメチル - 11 - アザ - トリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>] トリデカ - 2, 4, 6 - トリ  
エン ;

6 - メトキシ - 11 - アザ - トリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>] トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;

6 - フルオロ - 11 - アザ - トリシクロ [7.3.1.0<sup>2,7</sup>] トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン ;  
及び

11 - アザ - トリシクロ[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]トリデカ - 2(7), 3, 5 - トリエン - 5 - オール ;  
並びに前述化合物の製薬学的に許容し得る塩、立体異性体 (光学異性体を含む)、溶媒和化合物、水和物。

【0031】

他の更に特定の実施態様においては、2 抗肥満症薬、及び / 又は体重減量推進薬もしくは促進薬がここで上に記載され、そしてそれらの製薬学的に許容し得る塩、水和物及び溶媒化合物が含まれる。

【0032】

本発明は又、ヒトを含む哺乳類における肥満症、又は2型糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、及び死亡率増加を含む太りすぎの状態が顕著な疾患及び病的状態からなる群から選択された疾患又は病的状態の治療のための医薬組成物であって、 10

(a) ニコチンレセプター部分的アゴニスト又は製薬学的に許容し得るその塩 ;

(b) 2 リガンド又は製薬学的に許容し得るその塩 ; 及び

(c) 製薬学的に許容し得る担体 ; を含有し、

活性物質 (a) 及び (b) が、ヒトを含む哺乳類における肥満症、又は2型糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、及び死亡率増加を含む太りすぎの状態が顕著な疾患又は病的状態治療のために組成物を有効にする量で存在する医薬組成物に関する。

【0033】

本発明は又、ヒトを含む哺乳類における肥満症、又は2型糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、及び死亡率増加を含む太りすぎの状態が顕著な疾患及び病的状態からなる群から選択された疾患又は病的状態の治療のための方法であって、 20

(a) ニコチンレセプター部分的アゴニスト又は製薬学的に許容し得るその塩 ;

(b) 2 リガンド又は製薬学的に許容し得るその塩 ; 及び

(c) 製薬学的に許容し得る担体 ; を含有し、

活性物質 (a) 及び (b) が、この2つの活性物質の組合せがそのような疾患又は病的状態の治療を有効にする量で存在する医薬組成物を該哺乳類へ投与することを含む方法に関する。

【0034】

ニコチンレセプター部分的アゴニスト及び 2 リガンドは実質的に同時に投与可能である。 30

【0035】

ここで使用する“治療する”という用語は疾患又は病的状態の一つ又はそれ以上の症状の改善し、緩和し、抑制し、進行を遅延させ、又は予防するという意味である。ここで使用された“治療”という用語は治療するという行為であり、“治療する”については直前に記述した。

【0036】

NRPAと一緒に、本発明は肥満症を治療し体重減量を促進するために 2 を含む。

【0037】

2 リガンドと組み合わせられたニコチン部分アゴニストは望ましくない副作用の発生を抑制する一方で体重減量を促進することができる。ニコチンは長く食欲抑制という性質を有することが認められて来ていたが、その使用については狭い活性スペクトル、副作用、及び、抗肥満症薬に比べて低い効果から制限されてきた。これは神経筋、神経節、及び中枢神経系レセプターに対するニコチンの特異性の欠如によるものと思われる。特異的レセプターサブタイプ親和性を持つニコチン部分的アゴニストの開発は副作用を減らし効果を上げる可能性のあるアプローチである (参照: Li, Ming D. et al., “Nicotine, Body Weight and Potential Implications in the Treatment of Obesity, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2003, 3, 899 - 919)。

【0038】

過去数年に亘り、肥満症は遺伝的要素を有することが明らかになってきた。肥満症の単一遺伝子性げっ歯類モデルでの科学的検討は、レプチン又はレプチンレセプターを含む体 50

重ホメオスターシスの調節における重要な新規なメカニズムを明らかにした。これらの遺伝子のいくつかは、現在、創薬活動の標的となっている。ヒトの肥満症は、しかしながら、単一遺伝子性の原因ということはほとんどなくとむしろ複雑な多遺伝子性及び環境との相互作用の結果である。ヒトの肥満症の素質における遺伝学の重要な役割にもかかわらず、肥満の表現型は、ただ過剰なエネルギー摂取又は不十分なエネルギー消費による長期的な正のエネルギーバランス後にはじめて発症する。反対に体重減量は、ある長い期間にエネルギー消費がエネルギー摂取を上回る時にだけ起きる。体重減量は、エネルギー消費を促進することと、カロリー摂取を下げ、エネルギー吸収を減少し、及び/又はそれが蓄積される脂肪組織にではなく筋肉マスに変換されるような、骨格筋へのエネルギーの好ましい分配を促進することで達成できる。この目標は継続して5～15%又はそれ以上の体重減量維持を達成し、それにより、糖尿病でのHbA1c値を2%まで減少させる血糖調節の改善、高血圧での拡張期血圧の90 mm Hgへの降下、及び/又は高脂血症患者でのLDLコレステロール値を15%以上の減少へ導くことである。2 リガンドがヒトにおける臨床治験で体重減量を誘導することにより肥満症を治療することが示されてきた。

10

20

30

40

50

#### 【0039】

本発明の試験方法と医薬組成物に使用できる、上記の特定のNRPA物質は、化学の技術分野で知られた方法、例えば、WO 9818798 A1 (米国特許6,235,734)、WO 9935131 - A1 (米国特許6,410,550) 及び WO9955680 - A1 (米国特許6,462,035) に記載された方法で製造することができる。本発明の化合物を製造するために有用な製造方法のいくつかは隔れた官能基の保護(すなわち、第一級アミン、第二級アミン、カルボキシル)を必要とする。このような保護の必要性は、隔れた官能基の性質及び製造方法の条件によって変化する。そのような保護の必要性は当業者により容易に決められ、それは上に引用した出願の実施例に詳細に記載されている。本発明に使用されるNRPA化合物のための出発材料及び試薬もまた容易に購入できるか、又は当業者により有機合成の従来方法を用いて簡単に合成することができる。ここで使用される化合物のいくつかは自然界で見つかった化合物に関連するか、又は由来し、そして、それにより、それらの多くの化合物は市場で入手できるか、又は文献中に報告されているか、又は他の一般的に入手可能な物質から文献中で報告されている製法により容易に作られる。

#### 【0040】

本発明で使用されたNRPA化合物のいくつかは、生理的条件下でイオン化される。このように、例えば本発明のいくつかの化合物は酸性で製薬学的に許容し得るカチオンと塩を形成する。このような全ての塩の使用は本発明の医薬組成物及び方法の範囲内であり、それらは従来型の方法により製造される。例えば、それらは酸性と塩基性の物質を、通常は化学量論的な割合で、必要に応じて、適切な水性、非水性、又は部分的に水性のいずれかのメディウム中で接触させることで容易に製造出来る。この塩は、必要に応じて、ろ過、非溶媒による沈殿とそれに続くろ過、溶媒の蒸発、又は、水溶液の場合は凍結乾燥のいずれかにより適切に回収される。

#### 【0041】

更に、本発明で使用されたNRPA化合物のいくつかは塩基性であり、そして製薬学的に許容し得る酸とともに塩をつくる。全てのこのような酸は本発明の範疇であり、そしてそれらは従来型の方法で製造できる。例えば、それらは通常は化学量論的な割合で酸性と塩基性の物質を、必要に応じて、水性、非水性、又は部分的に水性のいずれかのメディウム中で接触させることで容易に製造出来る。この塩は、必要に応じて、ろ過、非溶媒による沈殿とそれに続くろ過、溶媒の蒸発又は水溶液の場合は凍結乾燥のいずれかにより適切に回収される。

#### 【0042】

本発明において、哺乳類(例:ヒト)における肥満症、強迫性過食、及び太りすぎの状態の治療における医薬品として使用されるNRPAの有用性は、本発明の化合物の活性により従来型の分析方法及びとりわけ下記の分析方法により実証された。このような分析方法は、本発明における化合物の活性をそれらの化合物間、及び、他の既知の化合物の活性と比

較することが出来る手段を提供する。これらの比較の結果はヒトを含む哺乳類におけるそのような疾患の治療のための用量を決定するのに有用である。

#### 【 0 0 4 3 】

ガバペンチンのようないくつかの 2 リガンドが知られている。他の一連の 2 リガンドが以下の特許に記載されている；

1996年10月8日発行の米国特許5,563,175、  
 2001年11月13日発行の米国特許6,316,638、  
 2002年1月31日出願の米国仮特許出願60/353,632、  
 2002年11月2日出願の米国仮特許出願60/248,630、  
 2002年10月28日出願の米国仮特許出願60/421,868、  
 2002年10月28日出願の米国仮特許出願60/421,867、  
 2002年9月25日出願の米国仮特許出願60/413,856、  
 2002年9月16日出願の米国仮特許出願60/411,493、  
 2002年10月28日出願の米国仮特許出願60/421,866、  
 2003年1月22日出願の米国仮特許出願60/441,825、  
 2003年3月7日出願の米国仮特許出願60/452,871、  
 2001年7月4日公開の欧州公開公報EP1112253、  
 1999年2月25日公開のPCT公開公報W099/08671、  
 1999年12月2日公開のPCT公開公報W099/61424。

これらの特許と出願は引用によりそれらの全体として本願に組み入れられる。

#### 【 0 0 4 4 】

##### 手法

レセプタ - 結合分析法：特異的なレセプタ - 部位へのニコチンの結合抑制に関する活性化化合物の効果はLippiello, P. M. 及び Fernande, K. G. (in The Binding of L - [<sup>3</sup>H]Nicotine To A Single Class of High - Affinity Sites in Rat Brain Membranes, Molecular Pharm., 29, 448-54, (1986)) 並びに Anderson, D. J. 及び Arneric, S. P. (in Nicotinic Receptor Binding of <sup>3</sup>H-Cytisine, <sup>3</sup>H-Nicotine and <sup>3</sup>H-Methylcarbamylcholine In Rat Brain, European J. Pharm., 253, 261 - 67 (1994))の方法を修正した下記手法によって測定された。Charles River社より入手した雄性Sprague - Dawleyラット(200 ~ 300 g)をステンレススチールワイヤー製の吊り下げ型ケージでグループ飼育し、12時間毎の明暗サイクル(朝7時 - 夜7時照射期間)を維持した。標準的なPurinaラット用固形飼料と水を任意に与えた。ラットは断頭処理で屠殺した。断頭後脳を速やかに取り出した。Lippiello and Fernandez (Molec Pharmacol, 29, 448-454, (1986))の方法にいくつか修正を加えた方法により膜を脳組織から調製した。全脳を取り出し、氷冷温度の緩衝液ですすぎ、10容量のBrinkmann Polytron<sup>TM</sup>を用い6にセットして30秒間0でホモジナイズした。緩衝液は室温でpH7.5でトリス塩酸50mMから成っていた。ホモジネートを遠心分離機(10分; 50,000×g; 0 ~ 4)で沈殿させた。上澄を捨て、そして膜をPolytronで穏やかに再懸濁し、そして再度遠心分離(10分 50,000×g; 0 ~ 4)した。2回の遠心分離のあとに膜を分析用緩衝液中に1.0 g / 100mLの濃度で再懸濁した。標準的な分析用緩衝液の組成は50mM トリス塩酸、120mM 塩化ナトリウム、5mM 塩化カリウム、2mM 塩化マグネシウム、2mM 塩化カルシウムからなり、室温でpH7.4であった。

#### 【 0 0 4 5 】

ルーチンの分析操作はハウケイ酸塩製のガラス試験管で実施した。分析混合物は1.0 mLの最終インキュベーション体積中で0.9 gの膜蛋白質から成っていた。各セットのそれぞれの試験管中に各50 µLずつのビヒクル、ブランク、試験化合物溶液を含有する3セットを作製した。各試験管に分析用緩衝液中の[<sup>3</sup>H] - ニコチン200 µLを加え、続いて750 µLの膜懸濁液を加えた。各試験管中の最終ニコチン濃度は0.9 nMであった。ブランク中のシチシンの最終濃度は1 µMであった。ビヒクルは水50 mLあたり30 µLの1 N 酢酸を含有する脱イオン水から成っていた。試験化合物とシチシンはビヒクル中に溶解し

10

20

30

40

50

た。分析操作は膜懸濁液を試験管に加えたあと攪拌することにより開始した。試験サンプルは氷冷で攪拌した水浴中で、0～4 でインキュベーションした。インキュベーションはBrandel<sup>TM</sup>のマルチマニホールド組織ハーベスターを使用し、Whatman GF/B<sup>TM</sup>のガラス繊維フィルターを通した減圧下での急速ろ過により終了した。分析混合物を最初にろ過した後に、フィルターを氷冷の分析用緩衝液で2回（それぞれ5分間）洗浄した。フィルターはその後計量バイアル中に入れ、放射能測定の前にReady Safe<sup>TM</sup>（Beckman）の20 mLで激しく混和した。サンプルはLKB Wallach Rackbeta<sup>TM</sup>の液体シンチレーションカウンター中で40～50%効率で計測した。全ての計測は3回実施した。

#### 【0046】

計算： 膜に対する特異的結合（C）はビヒクルのみに含有されるサンプル中の総結合（A）とメンブランとシチシンを含有するサンプル中の非特異性結合（B）の差である、すなわち、

$$\text{特異的結合} = (C) = (A) - (B)$$

試験化合物の存在下での特異的結合（E）は、試験化合物の存在下での総結合（D）と非特異的結合（B）の差、すなわち、（E）＝（D）－（B）である。

$$\text{阻害\%} = (1 - ((E) / (C))) \times 100$$

上記の分析方法で試験された本発明の化合物は10 μMより少ないIC<sub>50</sub>値を示した。

#### 【0047】

##### ドーパミン代謝回転：

ラットに経口（強制投与）又は皮下注射し、そしてその1又は2時間後のいずれかに断頭した。側坐核を速やかに（2 mmスライス、4 、0.32 Mのショ糖液中で）切り出し、0.1 Nの過塩素酸中に入れた後、ホモジネートした。遠心分離の後、10 μLの上澄をHPLC-ECDを用いて分析した。ドーパミン（DA）の代謝回転/利用は、DAに対する代謝物（[DOPAC] + [HVA]）の組織内濃度の割合として計算され、そしてコントロールに対する百分率として示す。

本発明の 2 リガンドの生物学的活性は<sup>3</sup>H]ガバペンチンとブタ脳組織由来の 2 サブユニットを用いた放射能リガンド結合分析方法で測定できる（Gee N. S., Brown J. P., Dissanayake V. U. K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G. N., J. Biol. Chem., 1996 ; 271 : 5776-5879）。

結果はμM又はnMでの 2 結合親和力として示すことができる。

#### 【0048】

##### 2 化合物の生物学的データ

本発明の化合物をここに記載した放射能リガンド結合分析で試験し、そして以下の結合親和力を持つことが示された：

例	2
1	100nM
5	270nM
2	435nM
4	383nM
7	8 μM
9	1665
8	987
12	5406
6	198
10	507
11	71
20	59

#### 【0049】

本発明の組成物の投与は本発明の化合物を全身的及び/又は局所的に送達するいかなる方法によっても可能である。これらの方法は経口経路及び経皮経路等を含む。一般に、本

発明の化合物は経口投与されるが、非経口投与も利用できる（例：静注、筋注、皮下、又は骨髓内投与）。本発明の2つの異なる化合物は同時若しくは順番に関係なく連続して併用でき、又は上記のNRPA及び上記の2リガンドを製薬学的に許容しうる担体の中に含んでいる単一の医薬組成物を投与出来る。

#### 【0050】

投与される化合物の量と時間設定は、もちろん、処方する医師の判定に基づく。したがって、患者毎の多様性のために、下記に示す用量はガイドラインであり、そして医師は個々の患者に適切であると考える活性を達成するために薬剤の用量を増減するであろう。希望する活性の度合いを考慮して、医師は、認識機能、患者年齢、先在疾患の存在、及びその他の疾患（例：心臓血管疾患）の存在のような各種ファクターのバランスをはからなければならない。下の段落は本発明の各種構成物質の好ましい用量幅を示している（平均ヒト体重70kgに基づく）。

10

#### 【0051】

一般に、NRPAの有効量の幅は0.001～200mg/kg/日であり、好ましくは0.005～10.0mg/kg/日である。

#### 【0052】

一般に、本発明の化合物との組合せ及び方法で使用される時の2リガンドの有効量は0.01～300mg/kg/日の幅であり、好ましくは0.01～100mg/kg/日である。

#### 【0053】

本発明の組成物は、一般的に、製薬学的に許容し得るビヒクル又は希釈剤と一緒に、本発明の化合物の少なくとも一つを含む医薬組成物の形態で投与される。したがって、本発明の化合物は個々に又は一緒に、いかなる従来型の経口、非経口又は経皮の剤形ででも投与することができる。

20

#### 【0054】

経口投与用の医薬組成物は、溶液、懸濁液、錠剤、ピル、カプセル、粉末等の形態で服用できる。クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及び燐酸カルシウムのようないろいろな賦形剤を含有する錠剤は、ポリビニルピロリドン、ショ糖、ゼラチン及びアカシアのような結合剤、並びにスターチ、望ましくはジャガイモ又はタピオカスターチのような崩壊剤、及びある種のケイ酸塩複合体と共に使用される。更に、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクが滑沢剤として多くの場合錠剤化目的のために非常に有用である。同様の型の固形組成物は、ソフト及びハードのゼラチンカプセル剤にも充填剤として使用される；本件に関連して好ましい材料として、ラクトース又は乳糖及び高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性の懸濁液及び/またはエリキシルが経口投与で望まれる時は、本発明の化合物はいろいろな甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、乳化剤、及び/又は懸濁剤、並びに、水、エタノール、プロピレングリコール、グリシン及び、そのいろいろな似た組み合わせである希釈剤、と組み合わせることができる。

30

#### 【0055】

非経口投与の目的のために、ごま油若しくは落花生油中、又は水性のプロピレングリコール中の溶液、及び対応する水溶性の塩の無菌水溶液が使用できる。そのような水性溶液は、場合によって、適切に緩衝でき、そしてこの液体希釈液は最初に十分な食塩又はブドウ糖で等張性とする。これらの水溶液は特に静注、筋注、皮下注、及び腹腔内投与目的のために適切である。これに関連して、使用された無菌の水溶性溶媒は全て当業者に周知の標準技術によって容易に入手可能である。

40

#### 【0056】

経皮投与目的（例：局所投与）のために、希釈した無菌の、水性又は部分的に水性の溶液（通常約0.1%～5%濃度）であって、他の部分は上記の非経口用溶液に類似したものが製造された。

#### 【0057】

活性成分のある量を含有する種との医薬組成物を製造する方法は当業者には知られてい

50



るか、又は、本開示中に基づいて明らかである。例として、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975)を参照すること。

【 0 0 5 8 】

本発明による医薬組成物は本発明の化合物の 0.1 ~ 95 % を、好ましくは 1 ~ 70 % を含有できる。いずれにしても、投与するための組成物又は剤形は治療されている対象者の肥満症又は強迫性過食の治療のための有効量である本発明の化合物の量を含有している。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB2004/002604

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC 7	A61K31/00	A61K45/06 A61P3/04 A61P3/06 A61P3/10
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/036943 A1 (HARRIGAN EDMUND P ET AL) 1 November 2001 (2001-11-01) claims 1,2,11	1-7,14
X	US 2003/133951 A1 (HARRIGAN EDMUND P ET AL) 17 July 2003 (2003-07-17) claims 1,2,11	1-7,14
Y	EP 1 159 970 A (PFIZER PROD INC) 5 December 2001 (2001-12-05) claims	1-15
Y	WO 00/67742 A (MAGISTRO PHILIP JOHN JR ; WARNER LAMBERT CO (US)) 16 November 2000 (2000-11-16) the whole document	1-15
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the International search report
12 October 2004		25/10/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Paul Soto, R

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PC/IB2004/002604

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>GEE N S ET AL: "THE NOVEL ANTICONVULSANT DRUG, GABAPENTIN (NEURONTIN), BINDS TO THEALPHA2DELTA SUBUNIT OF A CALCIUM CHANNEL" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 271, no. 10, 8 March 1996 (1996-03-08), pages 5768-5776, XP002022221 ISSN: 0021-9258 the whole document</p> <p>-----</p>	1-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB2004/002604

**Box 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.: 8-13 and 15 (industrial applicability)  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 8-13 and 15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 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

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2004/002604

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2001036943 A1	01-11-2001	US 2003133951 A1 AU 3768001 A BG 107138 A BR 0109837 A CA 2405142 A1 CN 1468111 T CZ 20023214 A3 EE 200200579 A EP 1272218 A2 HU 0301822 A2 WO 0176576 A2 JP 2003530345 T SK 13952002 A3 ZA 200207996 A	17-07-2003 23-10-2001 30-05-2003 21-01-2003 18-10-2001 14-01-2004 12-11-2003 15-06-2004 08-01-2003 28-11-2003 18-10-2001 14-10-2003 02-12-2003 20-10-2003
US 2003133951 A1	17-07-2003	US 2001036943 A1 AU 3768001 A BG 107138 A BR 0109837 A CA 2405142 A1 CN 1468111 T CZ 20023214 A3 EE 200200579 A EP 1272218 A2 HU 0301822 A2 WO 0176576 A2 JP 2003530345 T SK 13952002 A3 ZA 200207996 A	01-11-2001 23-10-2001 30-05-2003 21-01-2003 18-10-2001 14-01-2004 12-11-2003 15-06-2004 08-01-2003 28-11-2003 18-10-2001 14-10-2003 02-12-2003 20-10-2003
EP 1159970 A	05-12-2001	BR 0102211 A CA 2349388 A1 EP 1159970 A2 JP 2002012558 A US 2003176457 A1 US 2002010192 A1	05-03-2002 02-12-2001 05-12-2001 15-01-2002 18-09-2003 24-01-2002
WO 0067742 A	16-11-2000	AU 3735000 A WO 0067742 A2	21-11-2000 16-11-2000

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/198 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/197	
<b>A 6 1 K 31/4035 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/198	
<b>A 6 1 K 31/4245 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4035	
<b>A 6 1 K 31/4353 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4245	
<b>A 6 1 K 31/435 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4353	
<b>A 6 1 K 31/439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/435	
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/439	
<b>A 6 1 P 9/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	
<b>A 6 1 P 3/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/12	
	A 6 1 P 3/06	

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

(72) 発明者 ブライアン・トマス・オニール

アメリカ合衆国コネティカット州 0 6 3 4 0 . グロトン . イースタンポイントロード . ファイザー  
・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

(72) 発明者 スティーヴン・ブラドリー・サンズ

アメリカ合衆国コネティカット州 0 6 3 4 0 . グロトン . イースタンポイントロード . ファイザー  
・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

F ターム(参考) 4C084 AA02 MA02 NA14 ZA42 ZA70 ZC20 ZC33 ZC35 ZC41 ZC75  
4C086 AA01 AA02 BC10 BC71 CB14 MA02 MA04 NA14 ZA42 ZA70  
ZC20 ZC33 ZC35 ZC41 ZC75  
4C206 AA01 AA02 FA44 FA45 FA51 KA01 MA02 MA04 NA14 ZA42  
ZA70 ZC20 ZC33 ZC35 ZC41 ZC75