

(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2007-515480

(P2007-515480A)

(43) 公表日 平成19年6月14日(2007.6.14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 487/08 (2006.01)</b>	C07D 487/08 C S P	4C050
<b>A61K 31/551 (2006.01)</b>	A61K 31/551	4C086
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A61P 43/00 I I I	
<b>A61P 25/22 (2006.01)</b>	A61P 25/22	
<b>A61P 25/18 (2006.01)</b>	A61P 25/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-546910 (P2006-546910)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成16年12月20日 (2004.12.20)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成18年8月18日 (2006.8.18)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2004/001942		LAG
(87) 国際公開番号	W02005/061511		スウェーデン国エスエー-151 85セ
(87) 国際公開日	平成17年7月7日 (2005.7.7)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	60/531,644	(74) 代理人	100091731
(32) 優先日	平成15年12月22日 (2003.12.22)		弁理士 高木 千嘉
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次

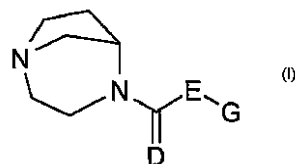
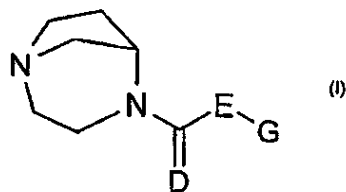
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニコチン性アセチルコリンレセプターリガンド

## (57) 【要約】

式Iのアセチルコリンレセプターリガンド(ここで、D、E、およびGは明細書に記載される通りである)、ジアステレオ異性体、エナンイオマー、薬学的に受容可能な塩、製造方法、それらを含む医薬組成物、およびそれらの使用方法。

【化1】

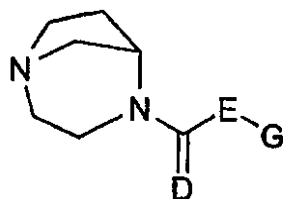


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



10

〔式中、

D が、酸素、硫黄、または  $N(R^1)_2$  から選択され；E が、 $-C(R^1)_2-C(R^1)_2-$ 、 $-CR^1=CR^1-$ 、 $-C-C-$ 、または  $-C(R^1)_2-O-$  から選択され；

G が、0、1 もしくは 2 個の窒素原子、0 もしくは 1 個の酸素原子、および 0 もしくは 1 個の硫黄原子を有する、5 員もしくは 6 員の芳香族環もしくは複素環式芳香族環から選択されるか、または 0、1、2 もしくは 3 個の窒素原子、0 もしくは 1 個の酸素原子、および 0 もしくは 1 個の硫黄原子を有する、8 員、9 員もしくは 10 員の縮合芳香族環系もしくは縮合複素環式芳香族環系から選択され；

ここで、G は、非置換であるか、または、 $-C_1-C_6$  アルキル、 $-C_2-C_6$  アルケニル、 $-C_2-C_6$  アルキニル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_nR^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-CH_2NR^2R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-CH_2OR^3$  もしくは  $-CO_2R^4$  から選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基を有し；

20

 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  が、各存在で、水素、ハロゲン、 $-C_1-C_4$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)NHR^4$ 、 $-CO_2R^4$  もしくは  $-SO_2R^4$  から独立して選択されるか、または $R^2$  および  $R^3$  は組み合わさって  $-(CH_2)_jG(CH_2)_k-$  であり、ここで G は、酸素、硫黄、 $NR^4$ 、または結合であり；

j が 2、3、または 4 であり；

k が 0、1、または 2 であり；

n が 0、1、または 2 であり、そして

30

 $R^4$  が、各存在で、水素、 $-C_1-C_4$  アルキル、アリール、またはヘテロアリールから独立して選択される〕

で表わされる化合物、またはそれらの立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解可能な前駆体、もしくは薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 2】

式 I 中、

D が、酸素であり；

E が、 $-C(R^1)_2-C(R^1)_2-$ 、 $-CR^1=CR^1-$ 、 $-C-C-$ 、または  $-C(R^1)_2-O-$  から選択され；

40

G が、フェニルであり；

ここで、G は、非置換であるか、または、 $-C_1-C_6$  アルキルから選択される 1、2 もしくは 3 個の置換基を有し；そして $R^1$  が、各存在で、水素またはハロゲンから独立して選択される、

請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

式 I 中、

D が、酸素であり；

E が、 $-C(R^1)_2-C(R^1)_2-$ 、 $-CR^1=CR^1-$ 、 $-C-C-$ 、または  $-C(R^1)_2-O-$  から選択され；

50

G が、フェニルであり；

ここで、G が、非置換であるか、またはメチル置換基を有し；そして

R<sup>1</sup> が、各存在で、水素またはフッ素から独立して選択される、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

以下：

1 - ( 1 , 4 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 4 - イル ) - 3 - フェニル - プロピノン；

( Z ) - 1 - ( 1 , 4 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 4 - イル ) - 2 - フルオロ - 3 - フェニル - プロペノン；

( E ) - 1 - ( 1 , 4 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 4 - イル ) - 3 - オトリル - プロペノン；または

1 - ( 1 , 4 - ジアザピシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 4 - イル ) - 2 - フェノキシ - エタノン

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはそれらの立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解可能な前駆体、もしくは薬学的に受容可能な塩である。

10

【請求項 5】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を、 $\alpha$ 7 ニコチン性レセプターの活性化が有益である、疾患または状態を罹患している患者に投与することを包含する、該疾患または状態を処置または予防する方法。

20

【請求項 6】

疾患または状態が、不安、統合失調症、躁病、または躁うつ病である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを包含する、神経障害、精神異常、または知能障害を処置または予防する方法。

【請求項 8】

障害が、アルツハイマー病、学習障害、認知欠損、注意力欠損、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、トゥレット症候群、コリン作動性シナプスが損失する神経変性障害、時差ボケ、ニコチン中毒、渴望、疼痛、または潰瘍性大腸炎である、請求項 7 に記載の方法。

30

【請求項 9】

有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを包含する、禁煙を促す方法。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物、および薬学的に受容可能な希釈剤、滑沢剤、またはキャリアを含有する、医薬組成物。

【請求項 11】

治療有効量の請求項 10 に記載の医薬組成物を、 $\alpha$ 7 ニコチン性レセプターの活性化が有益である、疾患または状態を罹患している患者に投与することを包含する、該疾患または状態を処置または予防する方法。

40

【請求項 12】

疾患または状態が、不安、統合失調症、躁病、または躁うつ病である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

治療有効量の請求項 10 に記載の医薬組成物を投与することを包含する、神経障害、精神異常、または知能障害を処置または予防する方法。

【請求項 14】

障害が、アルツハイマー病、学習障害、認知欠損、注意力欠損、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、トゥレット症候群、コリン作動性シナプスが損失する神経変性障害、時差ボケ、ニコチン中毒、渴望、疼痛、または潰瘍性大

50

腸炎である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

有効量の請求項 10 に記載の医薬組成物を投与することを包含する、禁煙を促す方法。

【請求項 16】

7ニコチン性レセプターの活性化が有益である、ヒトの疾患または状態を処置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、それらのエナンチオマー、またはそれらの薬学的に受容可能な塩の使用であって、該疾患または状態が、神経障害、精神異常、知能障害、アルツハイマー病、学習障害、認知欠損、注意力欠損、記憶喪失、注意欠陥多動性障害、不安、統合失調症、躁病もしくは躁うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、コリン作動性シナプスが損失する神経変性障害から選択される、上記使用。

10

【請求項 17】

時差ボケ、疼痛もしくは潰瘍性大腸炎の処置もしくは予防のための、もしくは禁煙を促進するための医薬の製造における、またはニコチン中毒もしくは渴望（ニコチンを含有する製品への暴露から生じるものを含む）の処置における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジアザピシクロオクチルアミド、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、および治療におけるそれらの使用に関する。本発明はまた、ニコチン性アセチルコリンレセプター（nAChR）のリガンドである化合物に関する。

20

【背景技術】

【0002】

低下したコリン作動性機能に係るある範囲の障害（例えば、アルツハイマー病、認知障害もしくは注意障害、不安、うつ病、禁煙、神経保護、統合失調症、無痛覚症、トゥレット症候群、およびパーキンソン病）の処置における、ニコチン性アセチルコリンレセプターに結合する化合物の使用は、McDonald et al. (1995) 「Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology», Chapter 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 30, pp. 41 - 50, Academic Press Inc., San Diego, CA; および Williams et al. (1994) 「Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors」Drug News & Perspectives, vol. 7, pp. 205 - 223 に議論されている。

30

【発明の開示】

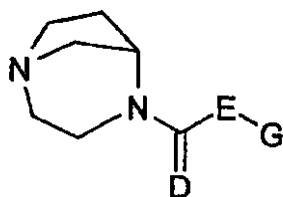
【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明は、以下の式 I :

40

【化 1】



のニコチン性アセチルコリンレセプター活性化化合物に関し、ここで：

50

Dが、酸素、硫黄、または $N(R^1)_2$ から選択され；

Eが、 $-C(R^1)_2-C(R^1)_2-$ 、 $-CR^1=CR^1-$ 、 $-C-C-$ 、および $-C(R^1)_2-O-$ から選択され；

Gが、0、1もしくは2個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子、および0もしくは1個の硫黄原子を有する、5員もしくは6員の芳香族環もしくは複素環式芳香族環から選択されるか、または0、1、2もしくは3個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子、および0もしくは1個の硫黄原子を有する、8員、9員もしくは10員の縮合芳香族環系もしくは縮合複素環式芳香族環系から選択され；

【0004】

ここで、該Gは、非置換であるか、または1、2もしくは3個の以下： $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_nR^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-CH_2NR^2R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-CH_2OR^3$ もしくは $-CO_2R^4$ から選択される置換基を有し；

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ が、各存在で、以下：水素、ハロゲン、 $-C_1-C_4$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)NHR^4$ 、 $-CO_2R^4$ もしくは $-SO_2R^4$ から独立して選択されるか、または

組合せの $R^2$ および $R^3$ が $-(CH_2)_jG(CH_2)_k-$ であり、ここでGは、酸素、硫黄、 $NR^4$ 、または結合であり；

jが2、3、または4であり；

kが0、1、または2であり；

nが0、1、または2であり、そして

$R^4$ が、各存在で、水素、 $-C_1-C_4$ アルキル、アリール、またはヘテロアリールから独立して選択される。

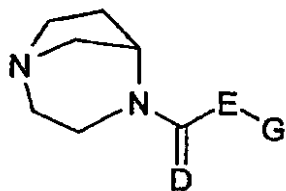
【0005】

本発明はまた、式Iの化合物の立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解可能な前駆体、および薬学的に受容可能な塩、それらを含む医薬組成物および製剤、単独でまたは他の治療活性化合物もしくは物質との組み合わせで、疾患および状態を処置するためのそれらの使用方法、それらを製造するために使用される方法および中間体、医薬としてのそれらの使用、医薬の製造におけるそれらの使用、ならびに診断目的および分析目的のためのそれらの使用を包含する。

【0006】

本発明の化合物は、以下の式I：

【化2】



の化合物、ならびにそれらの立体異性体、エナンチオマー、生体内で加水分解可能な前駆体、および薬学的に受容可能な塩であり、

ここで：

Dが、酸素、硫黄、または $N(R^1)_2$ から選択され；

Eが、 $-C(R^1)_2-C(R^1)_2-$ 、 $-CR^1=CR^1-$ 、 $-C-C-$ 、または $-C(R^1)_2-O-$ から選択され；

Gが、0、1もしくは2個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子、および0もしくは1個の硫黄原子を有する、5員もしくは6員の芳香族環もしくは複素環式芳香族環から選択されるか、または0、1、2もしくは3個の窒素原子、0もしくは1個の酸素原子、および0もしくは1個の硫黄原子を有する、8員、9員もしくは10員の縮合芳香族環系もしくは縮合複素環式芳香族環系から選択され；

## 【0007】

ここで、該Gは、非置換であるか、または1、2もしくは3個の以下： $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_nR^3$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-CH_2NR^2R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-CH_2OR^3$ もしくは $-CO_2R^4$ から選択される置換基を有し；

$R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ が、各存在で、以下：水素、ハロゲン、 $-C_1-C_4$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)NHR^4$ 、 $-CO_2R^4$ もしくは $-SO_2R^4$ から独立して選択されるか、または

組合せの $R^2$ および $R^3$ が $-(CH_2)_jG(CH_2)_k-$ であり、ここでGは、酸素、硫黄、 $NR^4$ 、または結合であり；

jが2、3、または4であり；

kが0、1、または2であり；

nが0、1、または2であり、そして

$R^4$ が、各存在で、水素、 $-C_1-C_4$ アルキル、アリール、またはヘテロアリールから独立して選択される。

10

## 【0008】

特定の化合物は、式Iの化合物であり、ここで：

Dが、酸素であり；

Eが、 $-C(R^1)_2-C(R^1)_2-$ 、 $-CR^1=CR^1-$ 、 $-C-C-$ 、または $-C(R^1)_2-O-$ から選択され；

Gが、フェニルであり；

ここで、該Gは、非置換であるか、または1、2、または3個の $-C_1-C_6$ アルキルから選択される置換基を有し；そして

$R^1$ が、各存在で、水素またはハロゲンから独立して選択される。

20

## 【0009】

より特定の化合物は、式Iの化合物であり、ここで：

Dが、酸素であり；

Eが、 $-C(R^1)_2-C(R^1)_2-$ 、 $-CR^1=CR^1-$ 、 $-C-C-$ 、または $-C(R^1)_2-O-$ から選択され；

Gが、フェニルであり；

ここで、該Gが、非置換であるか、またはメチル置換基を有し；そして

$R^1$ が、各存在で、水素またはフッ素から独立して選択される。

30

## 【0010】

本発明の特定の化合物は、本明細書中に記載される化合物およびそれらの薬学的に受容可能な塩である。

## 【0011】

さらなる局面において、本発明は、式Iの化合物を包含し、ここで、1つまたはそれ以上の原子は、同じ元素の放射性同位体である。本発明のこの局面の特定の形態において、式Iの化合物は、トリチウムで標識される。このような放射標識化合物は、放射標識された出発物質を組み込むことにより、またはトリチウムの場合においては、公知の方法によって水素をトリチウムと交換することにより合成される。公知の方法としては、(1)求電子ハロゲン化し、次いで、トリチウム源の存在下ハロゲンを還元する工程(例えば、パラジウム触媒の存在下、トリチウムガスを用いる水素化)か、または(2)トリチウムガスおよび適切な有機金属(例えば、パラジウム)触媒の存在下において実施される水素をトリチウムと交換する工程が包含される。

40

## 【0012】

トリチウムで標識された本発明の化合物は、 $\gamma$ -ニコチン性アセチルコリンレセプターに結合し、そしてアゴニズム、部分アゴニズム、およびアンタゴニズムによって $\gamma$ -ニコチン性アセチルコリンレセプター活性を調節する新規な医薬化合物の発見に有用である。このようなトリチウム標識化合物を使用して、このような化合物の置換を測定するアッセ

50

イにおいて、 $\gamma$ ニコチン性アセチルコリンレセプターに結合するリガンドの結合を評価し得る。

【0013】

別の局面において、本発明は、式Iの化合物および治療におけるそれらの使用、ならびにそれらを含む組成物に関する。

【0014】

別の局面において、本発明は、ニコチン性アセチルコリンレセプターの作用を介して媒介される疾患の治療のための、式Iの化合物の使用を包含する。本発明のより特定の局面は、 $\gamma$ ニコチン性アセチルコリンレセプターの作用を介して媒介される疾患の治療のための、式Iの化合物の使用に関する。

10

【0015】

本発明の別の局面は、 $\gamma$ ニコチン性レセプターの活性化が有益である疾患または状態の処置方法または予防方法を包含し、本方法は、治療有効量の本発明の化合物を前記疾患または状態を被る対象に投与する工程を包含する。

【0016】

本発明のこの局面の1つの実施形態は、処置方法または予防方法であり、ここで、障害は、不安、統合失調症、躁病、または躁うつ病である。

【0017】

本発明のこの局面の別の実施形態は、神経障害、精神異常、または知能障害の処置方法または予防方法であり、本方法は、治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。

20

【0018】

本発明のこの局面の別の実施形態は、処置方法または予防方法であり、ここで、障害は、アルツハイマー病、学習障害、認知欠損、注意力欠損、記憶喪失、または注意欠陥多動性障害である。

【0019】

本発明のこの局面の別の実施形態は、処置方法または予防方法であり、ここで、障害は、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、またはコリン作動性シナプスが損失する神経変性障害である。

【0020】

本発明のこの局面の別の実施形態は、時差ボケ、ニコチン中毒、渴望、疼痛、および潰瘍性大腸炎の処置方法または予防方法であり、本方法は、治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。

30

【0021】

本発明のこの局面のなお別の実施形態は、禁煙を促す方法であり、本方法は、有効量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。

【0022】

本発明のこの局面の別の実施形態は、本発明の化合物、および薬学的に受容可能な希釈剤、滑沢剤、またはキャリアを含む医薬組成物である。

【0023】

本発明のさらなる局面は、哺乳動物（好ましくは、ヒト）においてニコチン性アセチルコリンレセプター神経伝達の機能不全から起こる本明細書に記載される状態または障害を処置または予防するのに有用な医薬組成物に関し、医薬組成物は、このような障害または状態を処置または予防するのに効果的な、ある量の式Iの化合物、それらのエナンチオマー、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、ならびに薬学的に受容可能な付加的キャリアを含む。

40

【0024】

本発明のこの局面の別の実施形態は、 $\gamma$ ニコチン性レセプターの活性化が有益であるヒトの疾患または状態を処置、改善、または予防するための、本発明の医薬組成物の使用に関する。

50

## 【0025】

本発明のこの局面の別の実施形態は、神経障害、精神異常、または知能障害を処置または予防するための、本発明の医薬組成物の使用である。

## 【0026】

本発明のこの局面の別の実施形態は、アルツハイマー病、学習障害、認知欠損、注意力欠損、記憶喪失、注意欠陥多動性障害、不安、統合失調症、または躁病もしくは躁うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、コリン作動性シナプスが損失する神経変性障害、時差ボケ、禁煙、ニコチン中毒（ニコチンを含有する製品への暴露から生じるものを含む）、渴望、疼痛、および潰瘍性大腸炎を処置または予防するための、本発明の医薬組成物の使用である。

10

## 【0027】

本発明のさらなる局面は、本明細書中に記載の疾患または状態を処置または予防するための医薬の製造における、本発明の化合物、それらのエナンチオマー、またはそれらの薬学的に受容可能な塩の使用である。

## 【0028】

本発明のこの局面の別の実施形態は、7ニコチン性レセプターの活性化が有益であるヒトの疾患または状態を処置または予防するための医薬の製造における、本発明の化合物の使用である。

## 【0029】

本発明のこの局面の別の実施形態は、神経障害、精神異常、または知能障害を処置または予防するための医薬の製造における、本発明の化合物の使用である。

20

## 【0030】

本発明のこの局面の別の実施形態は、アルツハイマー病、学習障害、認知欠損、注意力欠損、記憶喪失、または注意欠陥多動性障害を処置または予防するための医薬の製造における、本発明の化合物の使用である。

## 【0031】

本発明のこの局面の別の実施形態は、不安、統合失調症、または躁病もしくは躁うつ病を処置または予防するための医薬の製造における、本発明の化合物の使用である。

## 【0032】

本発明のこの局面の別の実施形態は、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、またはコリン作動性シナプスが損失する神経変性障害を処置または予防するための医薬の製造における、本発明の化合物の使用である。

30

## 【0033】

本発明のこの局面の別の実施形態は、時差ボケ、疼痛、または潰瘍性大腸炎を処置または予防するための医薬の製造における、上記のような化合物の使用である。

## 【0034】

本発明の別の局面は、禁煙を促進するための医薬の製造、またはニコチン中毒もしくは渴望（ニコチンを含有する製品への暴露から生じるものを含む）の処置における、本発明の化合物の使用に関する。

## 【0035】

本明細書中に記載される使用、方法、医薬、および医薬組成物について、使用される化合物の量および投与量は、もちろん、利用される化合物、投与様式、および所望の処置によって変化する。しかし、一般的に、本発明の化合物を動物の体重1kgあたり約0.1mg～約20mgの1日投与量で投与する場合、満足のいく結果が得られる。このような用量は、分割用量で1日に1～4回、または徐放形態で与えられてもよい。男性について、全1日用量は、5mg～1,400mg、より好ましくは10mg～100mgの範囲であり、そして経口投与に適切な単位投薬形態は、固体または液体の薬学的に受容可能なキャリア、滑沢剤、または希釈剤と混合した2mg～1,400mgの化合物を含む。

40

## 【0036】

式Iの化合物、それらのエナンチオマー、およびそれらの薬学的に受容可能な塩は、そ

50

れら単独で 사용할ことができ、または経腸投与または非経口投与のための適切な医薬製剤の形態で 사용할ことができる。本発明のさらなる局面に従って、不活性な薬学的に受容可能な希釈剤、滑沢剤、またはキャリアと混合された、好ましくは80質量%未満、およびより好ましくは50質量%未満の本発明の化合物を含有する医薬組成物を提供する。

【0037】

希釈剤、滑沢剤、およびキャリアの例としては、以下がある：

- 錠剤および糖衣錠のため：ラクトース、デンプン、タルク、ステアリン酸；
- カプセルのため：酒石酸またはラクトース；
- 注射剤のため：水、アルコール、グリセリン、植物油；
- 坐剤のため：天然油もしくは硬化油、またはワックス。

10

【0038】

このような医薬組成物の製造方法をもまた提供し、本方法は、成分を混合する工程を包含する。

【0039】

本発明に従う化合物は、ニコチン性アセチルコリンレセプターのアゴニストである。理論によって限定されないが、 $\gamma$ ニコチン性アセチルコリンレセプター(nAChR)サブタイプのアゴニストは、神経障害、精神異常、および知能障害を処置または予防するのに有用であり、そして $\alpha$ 4nAChRサブタイプのアゴニストである化合物、または $\alpha$ 4nAChRサブタイプのアゴニストでもある化合物よりも有利であると考えられている。従って、 $\gamma$ 7nAChRサブタイプに選択的である化合物が好ましい。本発明の化合物は、特に、神経障害、精神異常、および知能障害の処置または予防における医薬品として適応とされる。精神異常の例としては、統合失調症、躁病および躁うつ病、ならびに不安が挙げられる。知能障害の例としては、アルツハイマー病、学習障害、認知欠損、注意力欠損、記憶喪失、および注意欠陥多動性障害が挙げられる。本発明の化合物はまた、疼痛、慢性疼痛の処置における、ならびにパーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群、およびコリン作動性シナプスが損失する神経変性障害の処置または予防における鎮痛剤として有用であり得る。

20

【0040】

本発明の化合物は、さらに、時差ボケの処置または予防に、禁煙の促進、渴望における使用に、ニコチンを含有する製品への暴露から生じるものを含むニコチン中毒の処置または予防に有用であり得る。

30

【0041】

本発明に従う化合物は、潰瘍性大腸炎の処置および予防に有用であることもまた考えられる。

【0042】

本発明の化合物は、毒性がより少なく、効力がより高く、より長期間活性であり、より広範囲の活性を有し、より強力であり、副作用がより少ないか、より容易に吸収されるか、または他の有用な薬理学的特性を有するという利点を有する。

【0043】

式Iの化合物は、互変異性体形態またはエナンチオマー形態で存在し、それらの全ては本発明の範囲に包含される。従来技術(例えば、分別結晶またはキラルHPLC)を使用する化合物のラセミ混合物の分離により、種々の光学異性体を単離し得る。あるいは、ラセミ化を引き起こさない反応条件下、適切な光学活性出発物質の反応により、個々のエナンチオマーを製造し得る。

40

【0044】

本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、「C<sub>1-4</sub>アルキル」としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、i-プロピル、i-ブチル、t-ブチル、s-ブチル部分が挙げられ、それ自体または他の基の一部であろうと、C<sub>1-4</sub>アルキル基は、直鎖状または分枝状であってもよく、そしてC<sub>3-4</sub>アルキル基としては、環状アルキル部分のシクロプロピルおよびシクロブチルが挙げられる。

50

## 【0045】

本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、「C<sub>2-4</sub>アルケニル」としては、これらに限定されないが、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、および3-ブテニルが挙げられる。

## 【0046】

本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、「C<sub>2-4</sub>アルキニル」としては、これらに限定されないが、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、および3-ブチニルが挙げられる。

## 【0047】

本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、アリールとは、1、2、または3個の以下：ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>2-4</sub>アルケニル、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-4</sub>アルキル、CN、NO<sub>2</sub>、およびCF<sub>3</sub>から選択される置換基を有していてもよいフェニル環をいう。

10

## 【0048】

本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、ヘテロアリールとは、窒素、酸素および硫黄から選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する5員または6員の芳香族環または複素環式芳香族環をいい、ただし、複素環式芳香族環は、少なくとも1個の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含む。

## 【0049】

本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素をいう。

20

## 【0050】

必要な場合、ヒドロキシル基、アミノ基、または他の反応基は、GreeneおよびWutsによる標準的教科書の「Protecting groups in Organic Synthesis」、第3版(1999)に記載されるような保護基を使用して保護し得る。

## 【0051】

他に述べられない限り、反応は、不活性雰囲気下、好ましくは窒素雰囲気下で行われ、そして通常、約1~約3気圧、好ましくは大気圧(約1気圧)で行われる。

## 【0052】

本発明の化合物および中間体は、それらの反応混合物から標準的技術によって単離され得る。

30

## 【0053】

言及され得る式Iの化合物の酸付加塩としては、無機酸の塩(例えば、塩酸および臭化水素酸の塩);および有機酸により形成される塩(例えば、ギ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、酒石酸塩、およびフマル酸塩)が挙げられる。

## 【0054】

式Iの化合物の酸付加塩は、遊離塩基または塩、それらのエナンチオマー、または保護誘導体を、1当量またはそれ以上の適切な酸と反応させることによって形成され得る。この反応は、塩が溶解しない溶媒または媒体、または塩が溶解する溶媒(例えば、水、ジオキサン、エタノール、テトラヒドロフラン、もしくはジエチルエーテル)、または溶媒混合物中で行われ得、この溶媒は、真空でまたは凍結乾燥によって除去し得る。この反応は、複分解(metathetical)方法であり得るか、またはイオン交換樹脂で行い得る。

40

## 【0055】

式Iの化合物は、互変異性体形態またはエナンチオマー形態で存在し、それらの全ては本発明の範囲に包含される。従来技術(例えば、分別結晶またはキラルHPLC)を使用する化合物のラセミ混合物の分離により、種々の光学異性体を単離し得る。あるいは、ラセミ化を引き起こさない反応条件下、適切な光学活性出発物質の反応により、個々のエナンチオマーを製造し得る。

50

## 【0056】

## 薬理学

本発明の化合物の薬理的活性は、以下に示される試験で測定され得る：

試験A -  $\gamma$ nAChRサブタイプでの親和性アッセイ

ラット海馬膜への $^{125}\text{I}$ -(-)-ブングロトキシシン(BTX)結合

ラット海馬を、20容積の冷均質化緩衝液(HB：成分濃度(mM)：トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン50； $\text{MgCl}_2$  1； $\text{NaCl}$  120； $\text{KCl}$  5；pH 7.4)中で均質化する。均質化物を1000×gで5分間遠心分離し、上清を保存し、そしてペレットを再抽出する。プールした上清を、12000×gで20分間遠心分離し、洗浄し、そしてHBに再懸濁する。膜(30~80 $\mu\text{g}$ )を、5nM [ $^{125}\text{I}$ ]-(-)-BTX、1mg/mLのBSA(ウシ血清アルブミン)、試験薬物、および2mMの $\text{CaCl}_2$ または0.5mMのEGTA[エチレングリコール-ビス(2-アミノエチルエーテル)]のいずれかと共に21℃にて2時間インキュベートし、次いで濾過し、そしてBrandel細胞収集器を使用してWhatmanガラス繊維フィルター(厚さC)上で4回洗浄する。水中1%(BSA/0.01%PEI(ポリエチレンジアミン))を用いる3時間のフィルターの前処理は、低フィルターブランク(1分あたり全カウントの0.07%)のために重要である。非特異的結合を100 $\mu\text{M}$ の(-)-ニコチンによって記載し、そして特異的結合は典型的に75%である。

## 【0057】

試験B -  $\alpha_4$ nAChRサブタイプに対する親和性アッセイ

[ $^3\text{H}$ ]-(-)-ニコチン結合

Martino-BarrowsおよびKellar(Mol Pharm(1987)31:169-174)を修正した手順を使用して、ラット脳(皮質および海馬)を、[ $^{125}\text{I}$ ]-BTX結合アッセイのように均質化し、12,000×gで20分間遠心分離し、2回洗浄し、次いで100 $\mu\text{M}$ のジソプロピルフルオロホスフェートを含むHBに再懸濁する。4℃にて20分後、膜(約0.5mg)を、3nMの[ $^3\text{H}$ ]-(-)-ニコチン、試験薬物、1 $\mu\text{M}$ のアトロピン、および2mMの $\text{CaCl}_2$ または0.5mMのEGTAのいずれかと共に4℃で1時間インキュベートし、次いでBrandel細胞収集器を使用してWhatmanガラス繊維フィルター(厚さC)(0.5%PEIで1時間前処理した)で濾過する。非特異的結合を100 $\mu\text{M}$ のカルバコールにより記載し、そして特異的結合は典型的に84%である。

## 【0058】

試験AおよびBについての結合データの分析

$\text{IC}_{50}$ 値および偽Hill係数( $n_H$ )を、非線形曲線フィッティングプログラムALLFIT(DeLean A, Munson P J and Rodbard D(1977)Am. J. Physiol., 235:E97-E102)を用いて計算する。飽和曲線を、非線形回帰プログラムENZFITTER(Leatherbarrow, R. J. (1987))を用いて一部位モデルに適合させ、それぞれ、 $^{125}\text{I}$ -(-)-BTXおよび[ $^3\text{H}$ ]-(-)-ニコチンリガンドについて、1.67および1.70nMの $K_D$ 値を得る。 $K_i$ 値は、一般的なCheng-Prusoffの式を用いて評価する：

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

ここで、 $n_H < 1.5$ の場合は常に、 $n = 1$ の値を使用し、そして $n_H > 1.5$ の場合は、 $n = 2$ の値を使用する。サンプルを3連でアッセイし、そして典型的に $\pm 5\%$ である。 $K_i$ 値を、6種またはそれ以上の薬物濃度を使用して測定する。本発明の化合物は、試験Aまたは試験Bのいずれにおいても10 $\mu\text{M}$ 未満の結合親和性( $K_i$ )を有する化合物であり、それらが有用な治療活性を有することが予想されることを示す。

## 【0059】

本発明の化合物は、毒性がより少なく、効力がより高く、より長期間活性であり、より広範囲の活性を有し、より強力であり、より少ない副作用を生じ得るか、より容易に吸収されるか、または他の有用な薬理学的特性を有するという利点を有する。

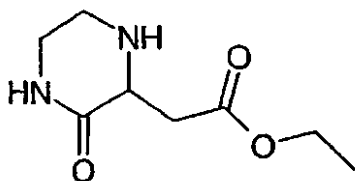
【0060】

〔実施例〕

中間体1：1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン

a) 3-オキソ-ピペラジン-2-イル-酢酸エチルエステル

【化3】



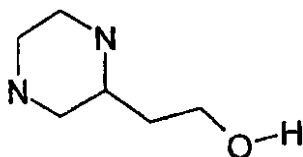
10

3-オキソ-ピペラジン-2-イル-酢酸エチルエステルを、S. Gubert, et al. (J. Het. Chem., 30, 1993, 275-276) によって記載される手順に従って製造した。

【0061】

b) 2-ピペラジン-2-イル-エタノール

【化4】



20

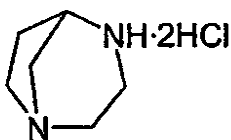
氷浴中で冷却した乾燥THF(50mL)中の3-オキソ-ピペラジン-2-イル-酢酸エチルエステル(2.0g、10.74mmol)の混合物に、N<sub>2</sub>下、撹拌しながら、LAH(THF中1M溶液、20.0mL、20.0mmol)を滴下して加えた。添加が完了した場合(約10分)、この反応混合物を3.5時間還流させ、次いで氷浴中で冷却した。撹拌しながら、水(5mL)を慎重に添加した。0.5時間撹拌した後、この混合物をフリット漏斗(fritted funnel)に通して濾過し、そして回収した塩を熱EtOHで洗浄した。この濾液を合わせ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして真空中で溶媒を除去した。この残留物を熱CHCl<sub>3</sub>で処理し、濾過し、そしてCHCl<sub>3</sub>をエバポレートし、淡黄色油状物を得た。この生成物を定量的な収率で得、そしてさらに精製することなく次を行った。<sup>1</sup>H NMR(300.132MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.82-3.78(m, 1H), 2.98-2.63(m, 5H), 2.45-2.36(m, 1H), 1.62-1.53(m, 3H), 1.66(bs, 2H), 1.13(bs, 1H)。

30

【0062】

c) 1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン二塩酸塩

【化5】



40

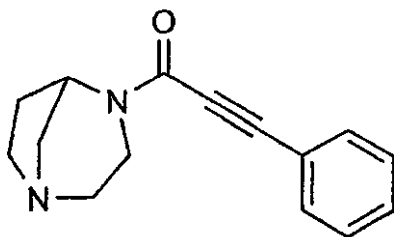
表題化合物(1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン)を、P. A. Sturnet, et al. (J. Med. Chem., 20(10), 1977, 1333-1337) によって記載された手順に従って、2-ピペラジン-2-イル-エタノールから二塩酸塩として製造した。

【0063】

実施例1：1-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-3-フェニル-プロピノン

50

## 【化6】

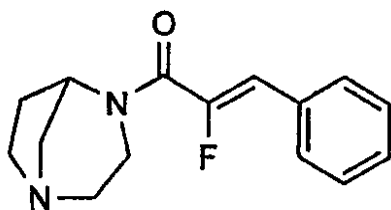


フェニルプロピオン酸 (32.0 mg、0.22 mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート TB TU (71.0 mg、0.22 mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (30.0 mg、0.22 mmol) の DMF (2 mL) 攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.29 mmol) を添加した。5分後、DMF (1 mL) 中の1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン二塩酸塩 (40.0 mg、0.22 mmol) および DIEA (0.1 mL、0.59 mmol) の混合物を添加した。この反応混合物を室温にて一晩攪拌した。次いで、反応混合物を EtOAc と 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> との間で分配した。これらの層を分離し、そして水層を EtOAc で抽出した。有機抽出物を合わせ、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして真空濃縮した。残留物を、100:0~95:5のCHCl<sub>3</sub>:MeOHの勾配を使用して、シリカゲルのクロマトグラフィーに供し、フィルム状物として表題化合物を得た。MS (APCI+) 241 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300.132 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.55 (tt, J = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 3H), 5.13 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 0.5H), 4.94 (dd, J = 5.7, 2.6 Hz, 0.5H), 4.17 (dt, J = 8.6, 3.8 Hz, 0.5H), 4.07 (dd, J = 13.6, 5.5 Hz, 0.5H), 3.46 (tt, J = 13.0, 2.4 Hz, 1H), 3.04 (m, 3H), 2.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.62 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.15 - 1.83 (m, 2H)。

## 【0064】

実施例2: (Z)-1-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-2-フルオロ-3-フェニル-プロペノン

## 【化7】

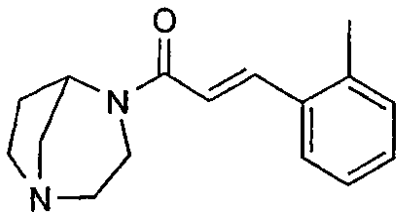


実施例1に記載の方法によって、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン二塩酸塩を(Z)-2-フルオロ-3-フェニル-アクリル酸と反応させて、オフホワイトの固体として表題化合物を得た。MS (APCI+) 261 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300.132 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.58 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.37 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 6.60 (d, J = 38.6 Hz, 1H), 4.88 (bs, 1H), 3.03 (bs, 1H), 3.39 (bs, 1H), 3.25 - 3.04 (m, 4H), 2.90 (dd, J = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 2H)。

## 【0065】

実施例3: (E)-1-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ-4-イル)-3-o-トリル-プロペノン

## 【化 8】



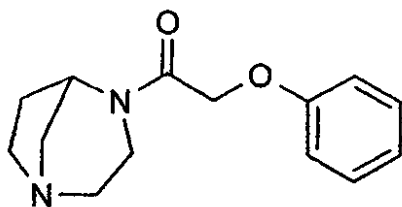
実施例 1 に記載の方法によって、ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン二塩酸塩を ( E ) - 3 - o - トリル - アクリル酸と反応させ、オフホワイトの固体として表題化合物を得た。MS ( A P C I + ) 2 5 7 [ M + 1 ] + 。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 . 1 3 2 M H z , C D C l 3 ) 7 . 9 5 ( d , J = 1 5 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 5 3 ( b s , 1 H ) , 7 . 2 3 ( d , J = 1 . 7 H z , 1 H ) , 7 . 2 2 - 7 . 1 6 ( m , 1 H ) , 6 . 8 1 ( d , J = 1 4 . 9 H z , 1 H ) , 6 . 6 5 ( d , J = 1 4 . 9 H z , 1 H ) , 5 . 2 7 ( b s , 1 H ) , 4 . 6 7 - 4 . 1 7 ( m , 1 H ) , 3 . 8 0 - 3 . 3 7 ( m , 1 H ) , 3 . 0 9 - 2 . 9 8 ( m , 4 H ) , 2 . 8 5 - 2 . 7 4 ( m , 1 H ) , 2 . 6 5 ( d , J = 1 1 . 4 H z , 1 H ) , 2 . 4 3 ( s , 3 H ) , 2 . 1 4 - 1 . 9 7 ( m , 2 H ) 。

10

## 【 0 0 6 6 】

実施例 4 : 1 - ( 1 , 4 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 4 - イル ) - 2 - フェノキシ - エタノン

## 【化 9】



20

実施例 1 に記載の方法によって、ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン二塩酸塩をフェノキシ酢酸と反応させ、淡黄色固体として表題化合物を得た。MS ( A P C I + ) 2 4 7 [ M + 1 ] + 。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 . 1 3 2 M H z , C D C l 3 ) 7 . 3 4 - 7 . 2 6 ( m , 2 H ) , 6 . 9 9 ( t , J = 7 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 9 8 - 6 . 9 1 ( m , 2 H ) , 5 . 0 7 ( d , J = 3 . 3 H z , 0 . 5 H ) , 4 . 7 1 ( s , 1 H ) , 4 . 6 3 ( d , J = 1 . 6 H z , 1 H ) , 4 . 0 8 ( m , 0 . 5 H ) , 3 . 6 5 ( d d , J = 5 . 0 , 1 3 . 5 H z , 0 . 5 H ) , 3 . 3 7 ( t d , J = 1 3 . 0 , 5 . 0 H z , 0 . 5 H ) , 3 . 0 2 - 2 . 8 6 ( m , 5 H ) , 2 . 8 0 - 2 . 6 6 ( m , 1 H ) , 2 . 5 5 ( d , J = 1 1 . 6 H z , 1 H ) , 2 . 0 5 - 1 . 7 0 ( m , 2 H ) 。

30

## 【 国際調査報告 】

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE 2004/001942

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 487/08, A61K 31/4995, A61P 25/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0058311 A1 (SANOFI-SYNTHELABO), 5 October 2000 (05.10.2000), page 9, line 7 - page 10, line 4, the claims ---	1-17
X	EP 1231212 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.), 14 August 2002 (14.08.2002), the claims, the abstract ---	1-17
X	US 5679673 A (WAYNE BOWEN ET AL), 21 October 1997 (21.10.1997), the claims ---	1-17
P,X	WO 2004016617 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 February 2004 (26.02.2004) ---	1-17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 April 2005		Date of mailing of the international search report 18-04-2005
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Solveig Gustavsson/ELY Telephone No. +46 8 782 25 00

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
**PCT/SE 2004/001942**

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2004016616 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 February 2004 (26.02.2004)  -- -----	1-17

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2004/001942

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

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

1.  Claims Nos.: 5-9 and 11-15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 5-9 and 11-15 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as  
.../...
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

**Remark on Protest**

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2004/001942

## Box II.1

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

01/04/2005

International application No.

PCT/SE 2004/001942

WO	0058311	A1	05/10/2000	AT	232865 T	15/03/2003
				AU	3301800 A	16/10/2000
				DE	60001451 D,T	15/01/2004
				DK	1165559 T	10/06/2003
				EP	1165559 A,B	02/01/2002
				SE	1165559 T3	
				ES	2192520 T	16/10/2003
				FR	2791678 A,B	06/10/2000
				JP	2002540208 T	26/11/2002
				SI	1165559 T	31/08/2003
EP	1231212	A1	14/08/2002	BR	0200283 A	08/10/2002
				CA	2370411 A	06/08/2002
				JP	2002302490 A	18/10/2002
				US	20020177591 A	28/11/2002
US	5679673	A	21/10/1997	NONE		
WO	2004016617	A1	26/02/2004	AU	2003248592 A	00/00/0000
				SE	0202430 D	00/00/0000
WO	2004016616	A1	26/02/2004	AU	2003248590 A	00/00/0000
				SE	0202465 D	00/00/0000

## 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 P 25/24</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/24	
<b>A 6 1 P 25/16</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/16	
<b>A 6 1 P 25/28</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	
<b>A 6 1 P 25/34</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/34	
<b>A 6 1 P 25/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/04	
<b>A 6 1 P 1/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 1/04	
<b>A 6 1 P 1/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 1/00	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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, 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 グレン・アーンスト  
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72) 発明者 ウィリアム・フリーツ  
アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5 4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

(72) 発明者 ロバート・ジェイコブス  
アメリカ合衆国ノースカロライナ州 2 7 7 0 9 - 2 8 7 8 . リサーチトライアングルパーク . ピー・オー・ボックス 1 2 8 7 8 . サイネクス・インコーポレイテッド

(72) 発明者 アイフィーオン・フィリップス  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 6 1 . ボスウィン . ジョンビールドライブ 2 7

F ターム(参考) 4C050 AA03 BB04 CC11 EE02 FF01 GG01 HH01  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB11 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA08  
ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA66 ZA68 ZC39