

(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2005-524713****(P2005-524713A)**(43) 公表日 **平成17年8月18日(2005.8.18)**

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/18</b>	C O 7 D 471/18	C S P
<b>A61K 31/4995</b>	A 6 1 K 31/4995	4 C O 6 5
<b>A61P 1/04</b>	A 6 1 P 1/04	4 C O 8 6
<b>A61P 1/06</b>	A 6 1 P 1/06	
<b>A61P 1/12</b>	A 6 1 P 1/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 34 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-502920 (P2004-502920)	(71) 出願人	591019645
(86) (22) 出願日	平成15年5月6日 (2003.5.6)		ニューロサーチ、アクティーゼルスカブ
(85) 翻訳文提出日	平成16年12月13日 (2004.12.13)		NEUROSEARCH A/S
(86) 国際出願番号	PCT/DK2003/000295		デンマーク国バレルupp、ペデルストルブ
(87) 国際公開番号	W02003/094831		ベイ、93
(87) 国際公開日	平成15年11月20日 (2003.11.20)	(74) 代理人	100069556
(31) 優先権主張番号	PA 2002 00692		弁理士 江崎 光史
(32) 優先日	平成14年5月7日 (2002.5.7)	(74) 代理人	100092244
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		弁理士 三原 恒男
(31) 優先権主張番号	PA 2002 01739	(74) 代理人	100093919
(32) 優先日	平成14年11月11日 (2002.11.11)		弁理士 奥村 義道
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)	(74) 代理人	100111486
			弁理士 鍛冶澤 實
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 新規ジアザピシクロピアリアル誘導体

## (57) 【要約】

本発明は、ニコチン性アセチルコリン受容体に於けるコリン作動性リガンド及びモノアミン受容体及び輸送体のモジュレーターであると見出されている新規ジアザピシクロピアリアル誘導体に関する。

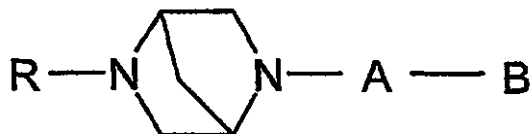
上記薬理学的プロファイルの故に、本発明の化合物は中枢神経系 (CNS)、末梢神経系 (PNS) のコリン作動性系に関連する疾患又は障害、平滑筋収縮に関連する疾患又は障害、内分泌性疾患又は障害、神経変性に関連する疾患又は障害、炎症に関連する疾患又は障害、苦痛、化学物質乱用の中止に起因する禁断症状のようなさまざまな疾患又は障害の治療に有効であるといえる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 1

## 【化 1】



{ 式中、

R は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル又はベンジルを示し、そして

A はフェニレン基、又は5-又は6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、このヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換され、そして

B は

芳香族単環状又は二環状炭素環状基（この芳香族基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい）；

5-又は6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基（この単環状ヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい）；又は芳香族二環状ヘテロ環状基（この二環状ヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい）

を示すが、但し

A が2,5-ピリジル又は3,6-ピリダジニルを示す場合、

Bはフェニル又は置換されたフェニルでない。}

で表わされる(R,R)又は(S,S)ジアザビスシクロピアリール誘導体又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る塩、又はそのアザ-オニウム塩。

## 【請求項 2】

R が水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル-アルキルを示す、請求項 1 記載のジアザビスシクロピアリール誘導体。

## 【請求項 3】

Aがm-フェニレン又はp-フェニレンを示し、このフェニレン基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい、請求項1又は2記載のジアザビスシクロピアリール誘導体。

## 【請求項 4】

Aが5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、この芳香族基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい、請求項1又は2記載のジアザビスシクロピアリール誘導体。

## 【請求項 5】

5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基が、

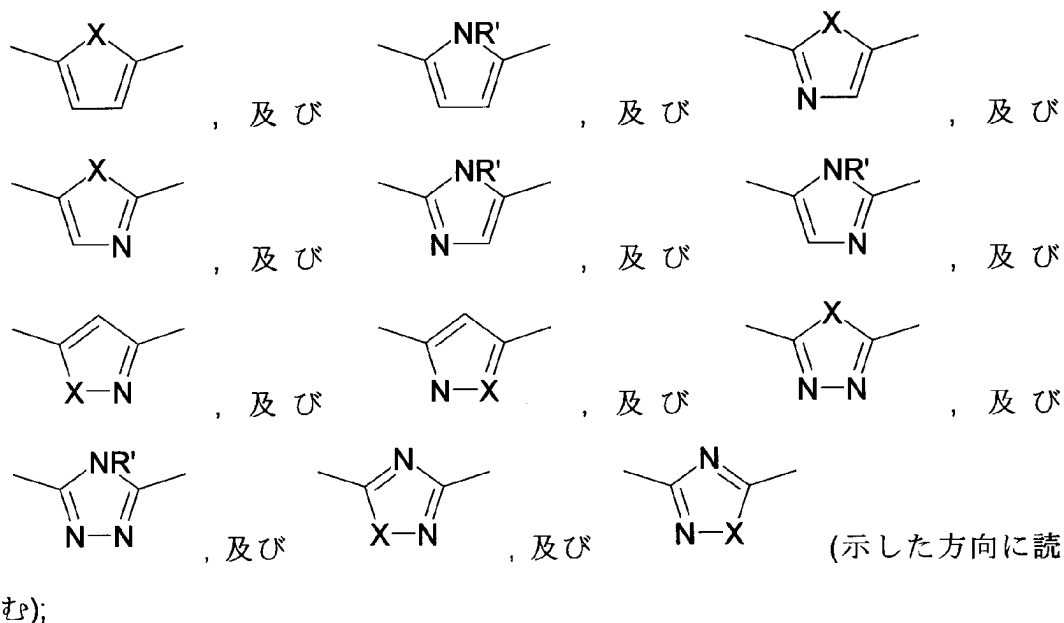
10

20

30

40

## 【化 2】



(式中、XはO, S 又はSeを示し、R' は水素又はアルキルを示す。)

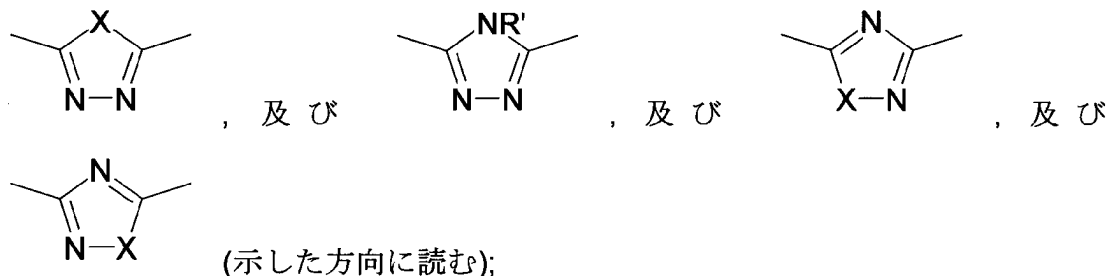
から選ばれる、請求項4記載のジアザピシクロピアリアル誘導体。

20

## 【請求項 6】

5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基が

## 【化 3】



(式中、XはO又はSを示し、R' は水素又はアルキルを示す。)

から選ばれる、請求項5記載のジアザピシクロピアリアル誘導体。

## 【請求項 7】

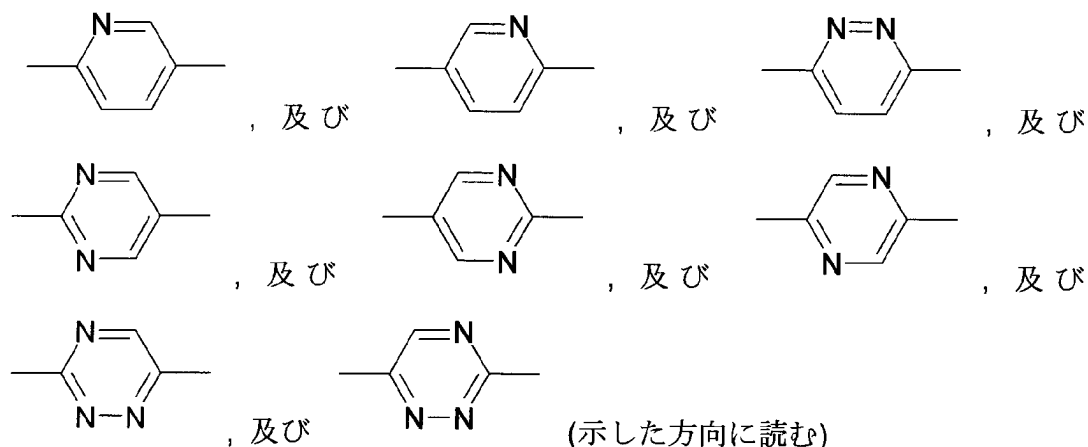
Aが6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、この芳香族基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい、請求項1又は2記載のジアザピシクロピアリアル誘導体。

## 【請求項 8】

6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基が

40

## 【化 4】



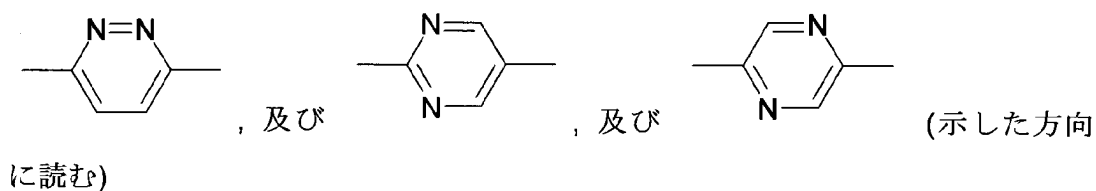
10

から選ばれる、請求項7記載のジアザピシクロピアリアル誘導体。

## 【請求項 9】

6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基が

## 【化 5】



20

から選ばれる、請求項8記載のジアザピシクロピアリアル誘導体。

## 【請求項 10】

Bがフェニル基又はナフチル基を示し、このアリール基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい、請求項1～9のいずれか1つに記載のジアザピシクロピアリアル誘導体。

30

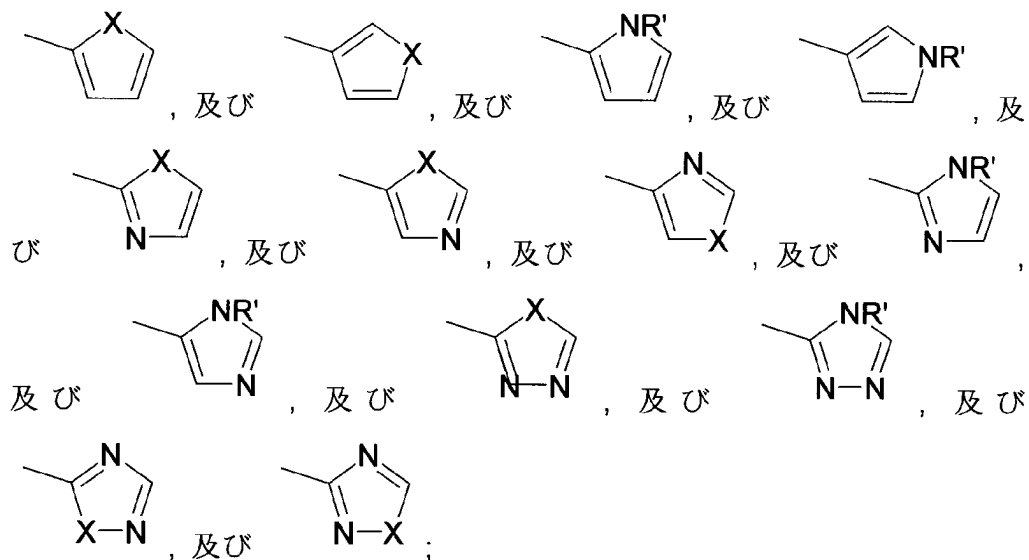
## 【請求項 11】

Bが5-又は6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、この芳香族基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい、請求項1～9のいずれか1つに記載のジアザピシクロピアリアル誘導体。

## 【請求項 12】

5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基が

## 【化 6】



10

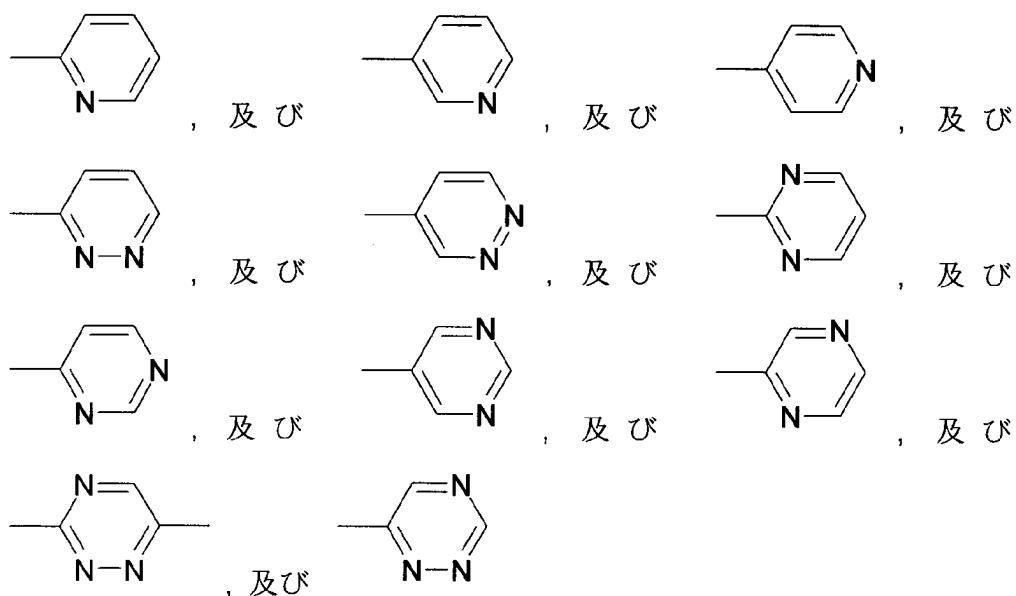
(式中、XはO, S又はSeを示し、R' は水素又はアルキルを示す。)

から選ばれ、そして

6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基が

20

## 【化 7】



30

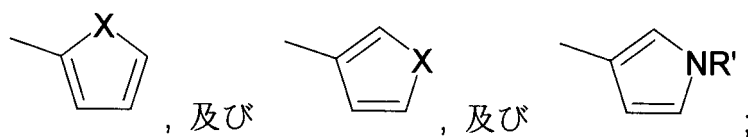
から選ばれる、請求項11記載のジアザピシクロピアリアル誘導体。

## 【請求項 13】

5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基が

40

## 【化 8】

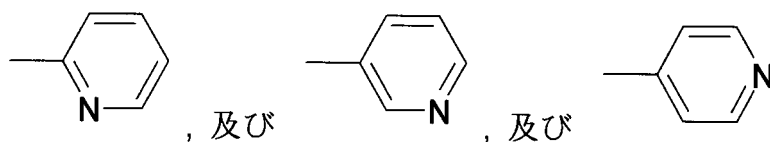


(式中、XはO又はSを示し、R' は水素又はアルキルを示す。)

から選ばれ、そして

6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基が

## 【化 9】



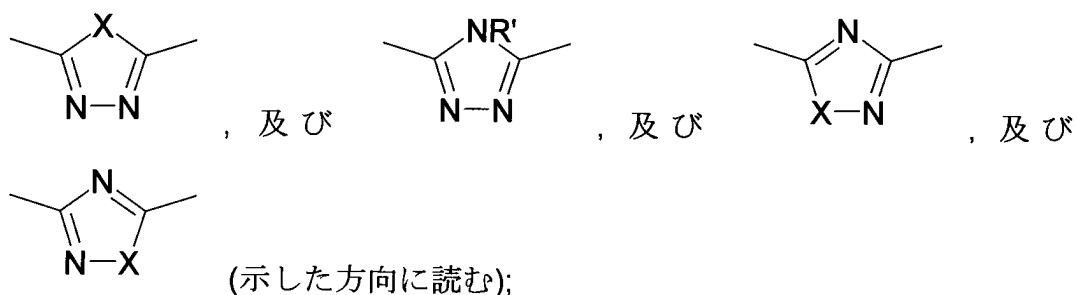
から選ばれる、  
請求項12記載のジアザピシクロピアリアル誘導体。

## 【請求項 1 4】

A が

10

## 【化 1 0】



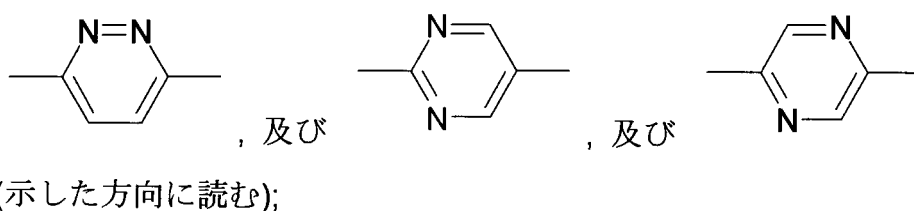
20

(式中、XはO又はSを示し、R' は水素又はアルキルを示す。)

から選ばれる5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、この芳香族基は場合によりハロゲン、CF<sub>3</sub>、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって置換されていてよい、又は

A が

## 【化 1 1】

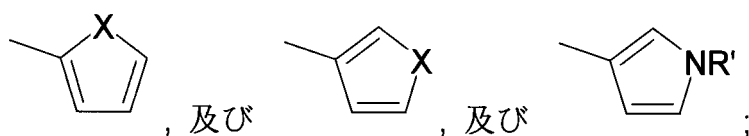


30

から選ばれる6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、この芳香族基は場合によりハロゲン、CF<sub>3</sub>、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって置換されていてよく、そして

Bが

## 【化 1 2】



40

(式中、XはO又はSを示し、R' は水素又はメチルを示す。)

から選ばれる5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、この芳香族基は場合によりハロゲン、CF<sub>3</sub>、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されていてよい、

請求項1又は2記載のジアザピシクロピアリアル誘導体。

## 【請求項 1 5】

2-[6-(3-チエニル)-3-ピリダジニル]-(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタン;

50

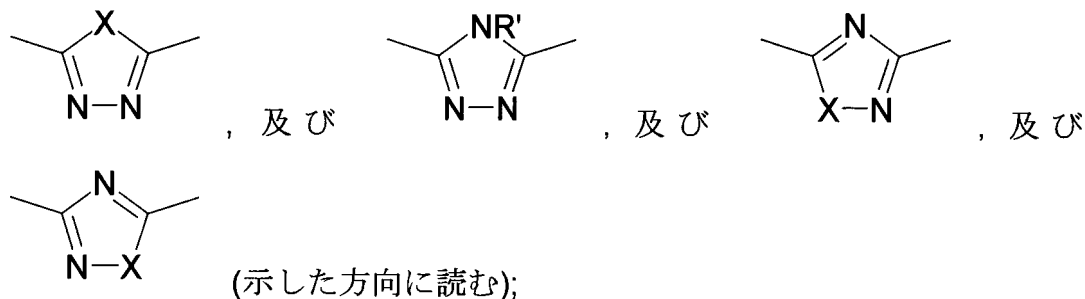
5-メチル-2-[6-(3-チエニル)-3-ピリダジニル]-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン; 又は

2-[6-(3-チエニル)-2-ピラジニル]-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタンである、請求項14記載のジアザビシクロピアリール誘導体又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項16】

Aが

【化13】



10

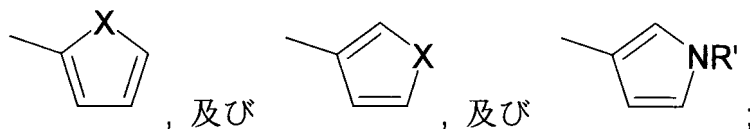
(式中、XはO又はSを示し、R' は水素又はアルキルを示す。)

から選ばれる5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、そして

B がフェニル基又はナフチル基を示し、このフェニル基又はナフチル基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されていてよい又は

Bが

【化14】



30

(式中、XはO又はSを示し、R' 水素又はメチルを示す。)

から選ばれる5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、この芳香族基は場合によりハロゲン、CF<sub>3</sub>、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されていてよい、請求項1又は2記載のジアザビシクロピアリール誘導体。

【請求項17】

2-[2-(-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン;

2-[5-(-3-フェニル-1,2,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン;

5-メチル-2-[2-(-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン;

5-メチル-2-[5-(-3-フェニル-1,2,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン; 又は

5,5-ジメチル2-[2-(-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタンである、

請求項16記載のジアザビシクロピアリール誘導体又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項18】

請求項1-17のいずれか1つに記載のジアザビシクロピアリール誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩の治療上有効な量を、少なくとも1種の薬学的に許容し得るキャリアー又

50

は希釈剤と共に含有する薬学的調合物。

【請求項 19】

ヒトを含めた哺乳類の疾患又は障害又は病態                      この疾患又は障害又は病態はコリン作動性レセプター及び（又は）モノアミンレセプターのモジュレーションに応答する  
の治療、予防又は緩和用薬学的調合物/薬剤の製造に請求項1-18のいずれか1つに記載の  
ジアザピシクロピアール誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩を使用する方法。

【請求項 20】

疾患、障害又は病態が中枢神経系に関連する、請求項19記載の使用する方法。

【請求項 21】

疾患、障害又は病態が不安、認知障害、学習欠陥、記憶 - 欠損及び機能障害、アルツハイ                      10  
マー病、注意欠陥、注意欠陥多動性障害(ADHD)、パーキンソン病、ハンチングトン病、筋  
萎縮性側索硬化症、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、うつ病、躁病、躁鬱病、統合失調症  
、強迫性障害(OCD)、パニック障害、摂食障害、たとえば神経性食欲不振、過食及び肥満  
、睡眠発作、侵害受容、AIDS-痴呆症、老人性痴呆症、神経障害、自閉症、読書障害、遅  
発性ジスキネジー、運動亢進症、癲癇、過食症、外傷後症候群、ソーシャルホビア、睡眠  
障害、仮性痴呆、ガンザー症候群、月経前症候群、遅い黄体期症候群、慢性疲労症候群、  
無言症、トリコチロマニア及び時差ボケである、請求項20記載の化合物の使用する方法。

【請求項 22】

疾患、障害又は病態が痙攣性障害、狭心症、早産、痙攣、下痢、喘息、癲癇、遅発性ジス                      20  
キネジー、運動亢進症、早熟射精及び勃起障害を含む平滑筋収縮に関連する、請求項19記  
載の使用する方法。

【請求項 23】

疾患、障害又は病態が内分泌系、たとえば甲状腺中毒症、褐色細胞腫、高血圧及び不整脈  
に関連する、請求項19記載の使用する方法。

【請求項 24】

疾患、障害又は病態が一時的無酸素症及び誘発された神経変性を含む神経変性疾患である  
、請求項19記載の使用する方法。

【請求項 25】

疾患、障害又は病態が炎症性皮膚障害、たとえばアクネ及びしゅさ、クーロン病、炎症性                      30  
腸疾患、潰瘍性毛様体炎、及び下痢を含む炎症障害である、請求項19記載の使用する方法。

【請求項 26】

疾患、障害又は病態が急性、慢性又は習慣的特徴の軽い、穏やかな又は激しい苦痛及び偏  
頭痛に起因する苦痛、術後の苦痛、幻想肢痛、神経障害性苦痛、慢性頭痛、中心性疼痛、  
糖尿病性神経障害に、治療後神経痛に又は末梢神経傷害に関連する苦痛である、請求項1  
9記載の使用する方法。

【請求項 27】

疾患、障害又は病態がニコチン含有物質、たとえばタバコ、オピオイド、たとえばヘロイ                      40  
ン、コカイン又はモルフィン、ベンゾジアゼピン又はベンゾジアゼピン様薬物、又はアル  
コールを含む依存性物質の使用中止に起因する禁断症状に関連する、請求項19記載の使用  
方法。

【請求項 28】

ヒトを含めた動物生体の疾患又は障害又は病態 - - - この障害、疾患又は病態はコリン作                      40  
動性レセプター及び（又は）モノアミンレセプターのモジュレーションに応答する - - -  
を治療、予防又は緩和する方法であって、該方法が請求項1-18のいずれか1つに記載のジ  
アザピシクロピアール誘導体の治療上有効な量を、これを必要とするヒトを含めた動物生  
体に投与する段階を含むことを特徴とする、上記治療、予防又は緩和方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ニコチン性アセチルコリンレセプターに於けるコリン作動性リガンド及びモ                      50



ノアミンレセプター及び輸送体のモジュレーターであることを見出されている新規ジアザピシクロピアリアル誘導体に関する。

【0002】

上記薬理学的プロファイルの故に、本発明の化合物は中枢神経系(CNS)、末梢神経系(PNS)のコリン作動性系に関連する疾患又は障害、平滑筋収縮に関連する疾患又は障害、内分泌性疾患又は障害、神経変性に関連する疾患又は障害、炎症に関連する疾患又は障害、苦痛、化学物質乱用の中止に起因する禁断症状のようなさまざまな疾患又は障害の治療に有効であるといえる。

【背景技術】

【0003】

内因性コリン作動性神経伝達物質、アセチルコリン、は2種のコリン作動性レセプター、すなわちムスカリン性アセチルコリンレセプター(mAChR)及びニコチン性アセチルコリンレセプター(nAChR)を介してその生物学的効果を発揮する。

【0004】

ムスカリン性アセチルコリンレセプターは、記憶及び認知に重要である脳領域中でニコチン性アセチルコリンレセプターを定量的に支配することが十分に証明されているので、記憶に関連する障害の治療用製剤の開発をめざす多くの研究がムスカリン性アセチルコリンレセプターモジュレーターの合成に集まっている。

【0005】

しかしながら、最近nAChRモジュレーターの開発への関心が高まっている。いくつかの疾病は、コリン作動系の変性、すなわちアルツハイマータイプの老人性痴呆、血管性痴呆及びアルコール依存症に直接関連する器質性脳損傷疾患による認知障害に係る。確かにいくつかのCNS障害は、コリン作動性欠陥、ドパミン作動性欠陥又はセロトニン作動性欠陥に起因すると考えられる。

【0006】

特許文献1及び特許文献2の双方に、ニコチンレセプターに親和性を有する2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン誘導体が開示されている。特許文献3に、ニコチン性アセチルコリンレセプターリガンドとして有用なジアザピシクロ誘導体(特定の2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン誘導体を含む)が開示されている。しかしながら本発明の2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタンは開示されていない。

【特許文献1】米国特許第5478939号明細書(American Cyanamid)

【特許文献2】国際特許出願(WO)第00/34284号明細書(Sanofi-Synthelabo)

【特許文献3】国際特許出願(WO)第00/44755号明細書(Abbott)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

発明の要旨

本発明は、コリン作動性レセプター及び特にニコチン性アセチルコリンレセプター(nAChR)、セロトニンレセプター(5-HT<sub>2</sub>), ドパミンレセプター(DAR)及びノルエピネフリンレセプター(NER)、及びにセロトニン(5-HT), ドパミン(DA)及びノルエピネフリン(NE)に対する生体アミン輸送体に関連する疾患又は障害の治療に有効である、ニコチン性及び(又は)モノアミンレセプターの新規モジュレーターを提供することに関する。

【0008】

その薬理学的プロファイルの故に、本発明の化合物は中枢神経系(CNS)、末梢神経系(PNS)のコリン作動性系に関連する疾患又は障害、平滑筋収縮に関連する疾患又は障害、内分泌性疾患又は障害、神経変性に関連する疾患又は障害、炎症に関連する疾患又は障害、苦痛、化学物質乱用の中止に起因する禁断症状のようにさまざまな疾患又は障害の治療に有効であるといえる。

【0009】

本発明の化合物は、また種々の診断法で、特に生体内レセプターイメージング(画像化

10

20

30

40

50

) (neuroimaging) 用診断器具又は監視剤 (monitoring agent) として有用であって、そして本発明の化合物は標識された及び標識されていない形で使用することができる。

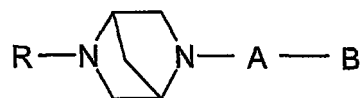
【課題を解決するための手段】

【0010】

第一の観点において、本発明は、式 I

【0011】

【化1】



10

【0012】

{ 式中、

R は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル又はベンジルを示し、そして

A はフェニレン基、又は5-又は6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、このヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換され、そして

B は

芳香族単環状又は二環状炭素環状基（この芳香族基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい）；

5-又は6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基（この単環状ヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい）；又は芳香族二環状ヘテロ環状基（この二環状ヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい）

を示すが、但し

A が2,5-ピリジル又は3,6-ピリダジニルを示す場合、

Bはフェニル又は置換されたフェニルでない。}

で表わされる(R,R)又は(S,S)ジアザビスシクロピアリール誘導体又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る塩、又はそのアザ-オニウム塩を提供する。

【0013】

その第二の観点で、本発明は、本発明のジザビスシクロピアリール誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩の治療上有効な量を、少なくとも1種の薬学的に許容し得るキャリアー又は希釈剤と共に含有する薬学的調合物を提供する。

【0014】

別の観点において、本発明は、ヒトを含めた哺乳類の疾患又は障害又は病態-----この疾患又は障害又は病態はコリン作動性レセプター及び（又は）モノアミンレセプターのモジュレーションに応答する-----の治療、予防又は緩和用薬学的調合物/薬剤の製造に本発明のアザビスシクロピアリール誘導体又はその薬学的に許容し得る付加塩を使用する方法を提供する。

【0015】

最後の観点において、本発明はヒトを含めた動物生体の疾患又は障害又は病態-----この障害、疾患又は病態はコリン作動性レセプター及び（又は）モノアミンレセプターのモジュレーションに応答する-----を治療、予防又は緩和する方法であって、該方法が本発明のジザビスシクロピアリール誘導体の治療上有効な量を、これを必要とするヒトを含めた

20

30

40

50

動物生体に投与する段階を含むことを特徴とする、上記治療、予防又は緩和方法を提供する。

【0016】

本発明のその他の目的は、下記の詳細な説明及び実施例から当業者に明らかである。

【0017】

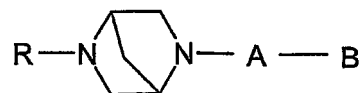
発明の詳細な説明

ジアザビシクロピアリール誘導体

第一の観点で、新規ジアザビシクロピアリール誘導体を提供する。本発明のジアザビシクロピアリール誘導体は、一般式 I

【0018】

【化2】



【0019】

{ 式中、

R は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル又はベンジルを示し、そして

A はフェニレン基、又は5-又は6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、このヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換され、そして

B は

芳香族単環状又は二環状炭素環状基（この芳香族基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい）；

5-又は6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基（この単環状ヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい）；又は芳香族二環状ヘテロ環状基（この二環状ヘテロ環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい）

を示すが、但し

A が2,5-ピリジル又は3,6-ピリダジニルを示す場合、

Bはフェニル又は置換されたフェニルでない。}

で表わされる(R,R)又は(S,S) 2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタンピアリール誘導体又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る塩、又はそのアザ-オニウム塩である。

【0020】

第一の好ましい実施態様において、Rは水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル-アルキルを示す。

【0021】

第二の好ましい実施態様において、Aはm-フェニレン又はp-フェニレンを示し、このフェニレン基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい。

【0022】

更に好ましい実施態様において、Aは5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、この芳香族基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン

10

20

30

40

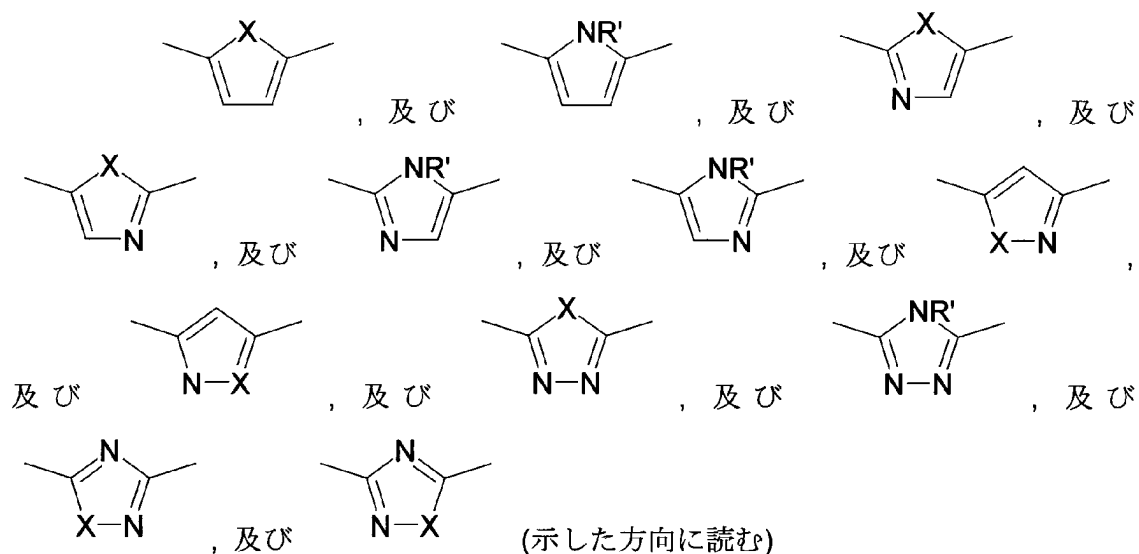
50

ン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい。

更に好ましい実施態様において、5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基は、

【0023】

【化3】



10

20

【0024】

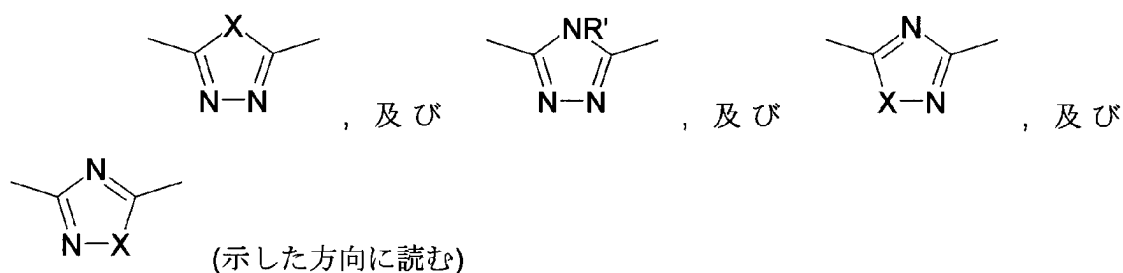
(式中、XはO、S又はSeを示し、R'は水素又はアルキルを示す。)  
より成る群から選ばれる。

【0025】

また好ましい実施態様において、5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基は

【0026】

【化4】



30

【0027】

(式中、XはO又はSを示し、R'は水素又はアルキルを示す。)  
より成る群から選ばれる。

【0028】

40

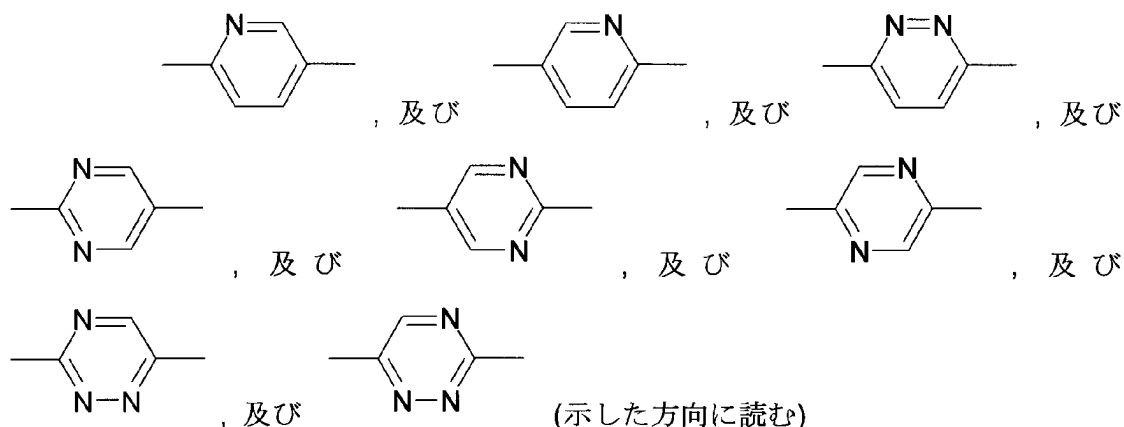
第三の好ましい実施態様において、Aは6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、この芳香族基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい。

【0029】

より好ましい実施態様において、6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基は

【0030】

## 【化5】



10

## 【0031】

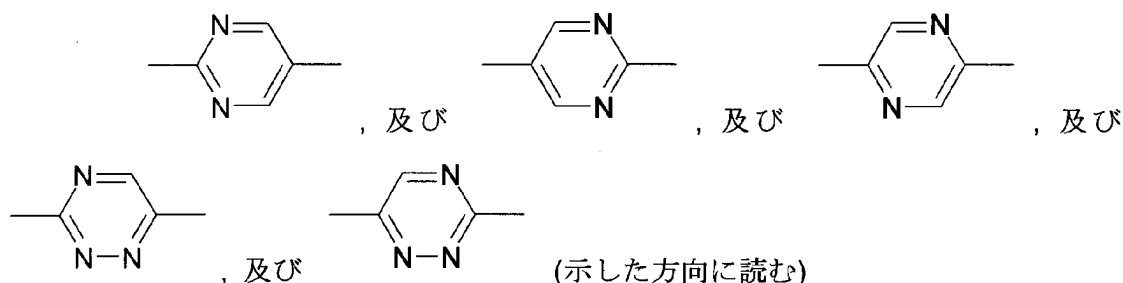
より成る群から選ばれる。

## 【0032】

更に好ましい実施態様において、6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基は

## 【0033】

## 【化6】



20

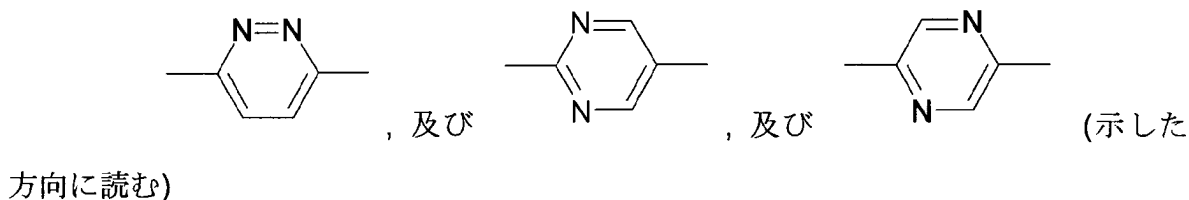
## 【0034】

より成る群から選ばれる。

更に好ましい実施態様において、6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基は

## 【0035】

## 【化7】



40

## 【0036】

より成る群から選ばれる。

## 【0037】

第四に好ましい実施態様において、Bはフェニル基又はナフチル基を示し、このアリール基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい。

## 【0038】

第五に好ましい実施態様において、Bは5-又は6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し

50

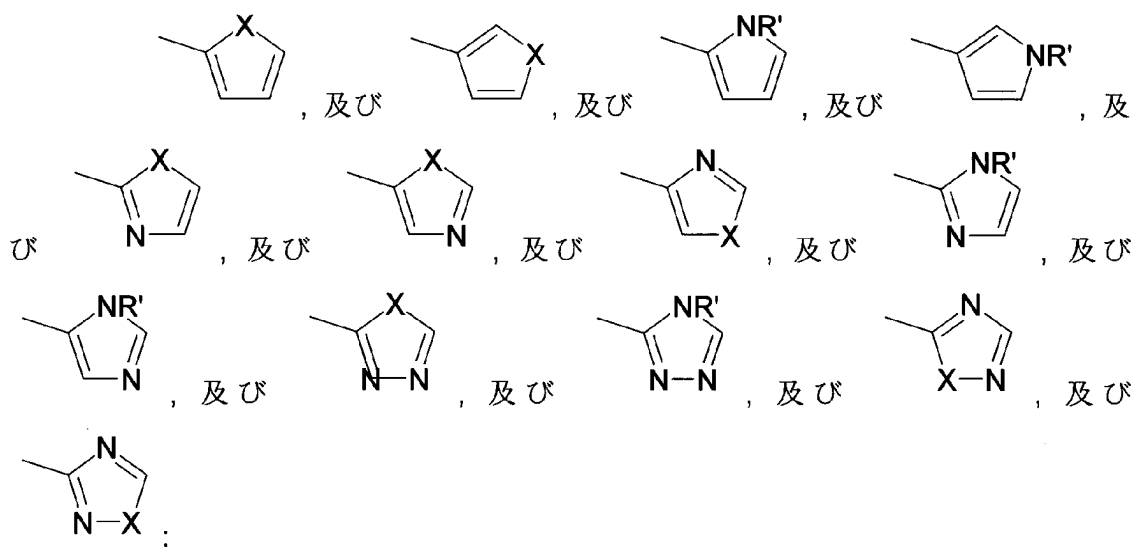
、この芳香族基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1回以上置換されていてよい。

【0039】

より好ましい実施態様において、Bは

【0040】

【化8】



10

20

【0041】

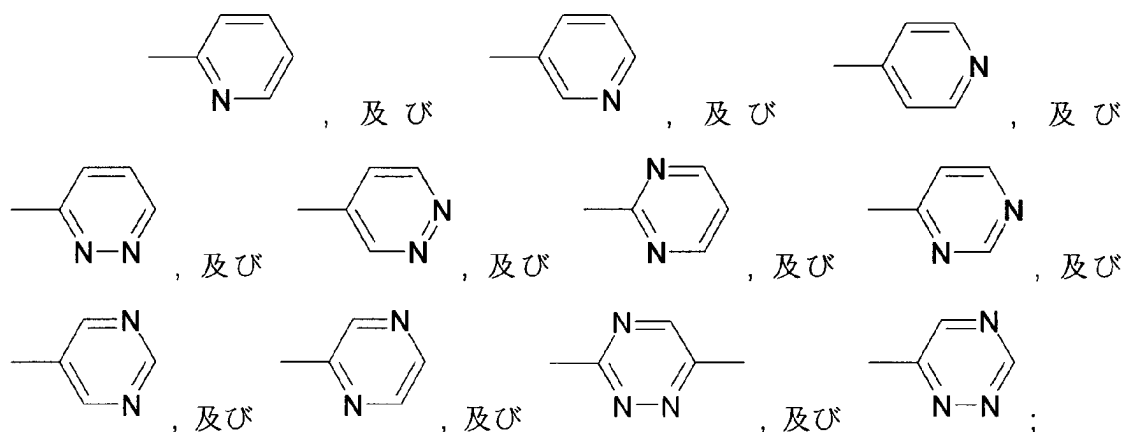
(式中、XはO、S又はSeを示し、 $\text{R}'$ は水素又はアルキルを示す。)

より成る群から選ばれた5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基(この芳香族基は場合により上記に定義したように置換されていてよい)を示すか、又は

Bは

【0042】

【化9】



30

40

【0043】

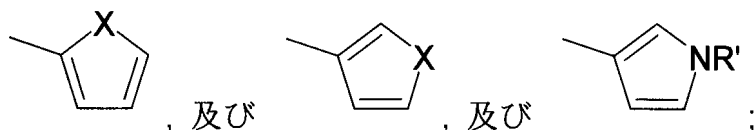
より成る群から選ばれた6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基(この芳香族基は場合により上記に定義したように置換されていてよい)を示す。

【0044】

より好ましい実施態様において、5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基は

【0045】

【化 1 0】



【 0 0 4 6】

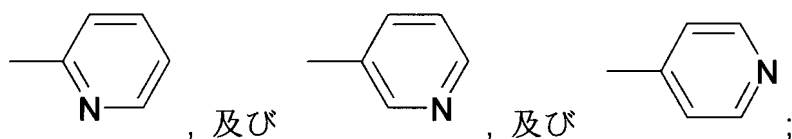
(式中、XはO又はSを示し、R' は水素又はアルキルを示す。)

より成る群から選ばれ、この芳香族基は場合により上記に定義したように置換されていてよい;

そして6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基は、

【 0 0 4 7】

【化 1 1】



【 0 0 4 8】

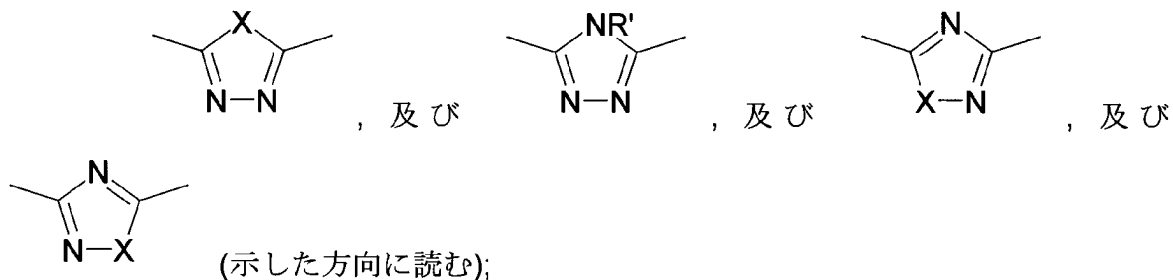
より成る群から選ばれ、この芳香族基は場合により上記に定義したように置換されていてよい。

【 0 0 4 9】

第六に好ましい実施態様において、Aは

【 0 0 5 0】

【化 1 2】



【 0 0 5 1】

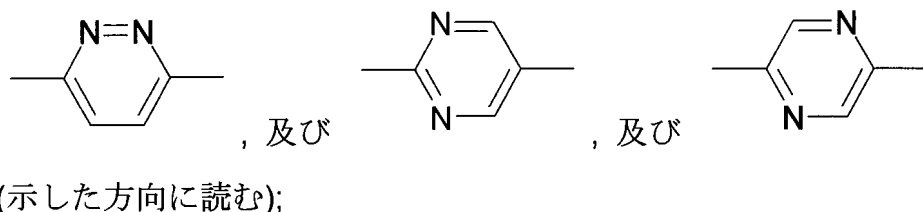
(式中、XはO又はSを示し、R' は水素又はアルキルを示す。)

より成る群から選ばれる5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、この芳香族基は場合によりハロゲン、CF<sub>3</sub>、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって置換されていてよい、又は

A は

【 0 0 5 2】

【化 1 3】



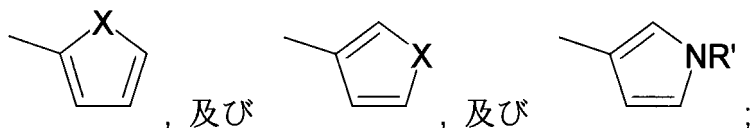
【 0 0 5 3】

より成る群から選ばれる6-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、この芳香族基は場合によりハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって置換されていてよく、そして

Bは

【0054】

【化14】



10

【0055】

(式中、XはO又はSを示し、 $\text{R}'$  は水素又はメチルを示す。)

より成る群から選ばれる5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、この芳香族基は場合によりハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されていてよい。

【0056】

更に好ましい実施態様において、本発明のジアザピシクロピアリール誘導体は、  
2-[6-(3-チエニル)-3-ピリダジニル]-(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタン;  
5-メチル-2-[6-(3-チエニル)-3-ピリダジニル]-(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘ  
プタン; 又は

20

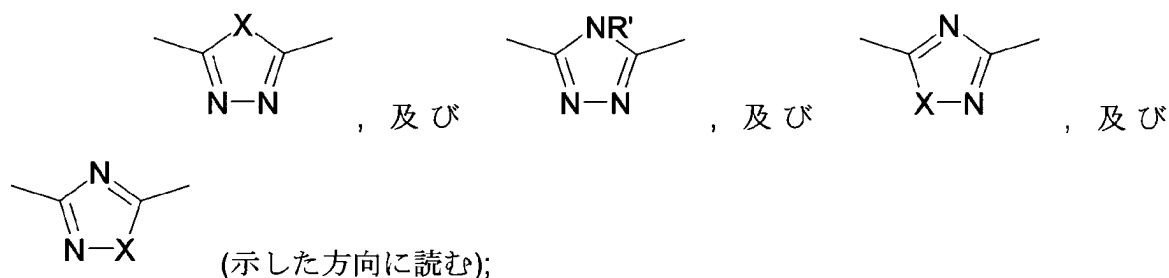
2-[6-(3-チエニル)-2-ピラジニル]-(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタン;  
又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0057】

第七の好ましい実施態様において、Aは

【0058】

【化15】



30

【0059】

(式中、XはO又はSを示し、 $\text{R}'$  は水素又はアルキルを示す。)

より成る群から選ばれる5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、そして

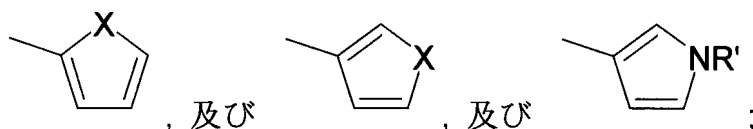
Bはフェニル基又はナフチル基を示し、このフェニル基又はナフチル基は場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、ハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CN}$ 、アミ  
ノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されていてよい。又  
は

40

Bは

【0060】

【化16】



50



## 【0061】

(式中、Xは0又はSを示し、R' 水素又はメチルを示す。)

より成る群から選ばれる5-員の芳香族単環状ヘテロ環状基を示し、この芳香族基は場合によりハロゲン、CF<sub>3</sub>、CN、アミノ及びニトロより成る群から選ばれた置換基によって1又は2回置換されていてよい。

## 【0062】

最も好ましい実施態様において、本発明のジアザピシクロピアリール誘導体は、

2-[2-(-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタン;

2-[5-(-3-フェニル-1,2,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタン; 10

5-メチル-2-[2-(-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタン;

5-メチル-2-[5-(-3-フェニル-1,2,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタン; 又は

5,5-ジメチル2-[2-(-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタン;

又はその対掌体又はその対掌体の混合物、又はその薬学的に許容し得る塩である。

## 【0063】

## 置換基の定義

本発明の範囲において、ハロゲンはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。したがってトリハロゲンメチル基はたとえばトリフルオロメチル基、トリクロロメチル基及び同様なトリハロゲン置換されたメチル基を示す。

## 【0064】

本発明の範囲において、アルキル基は一価の飽和、直鎖状又は分枝状炭化水素鎖を示す。炭化水素鎖は好ましくは炭素原子1~18個を有し(C<sub>1-18</sub>-アルキル)、更に好ましくは炭素原子1~6個を有し(C<sub>1-6</sub>-アルキル:低級アルキル)、これはペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ヘキシル及びイソヘキシルを包む。好ましい具体例において、アルキルはC<sub>1-4</sub>-アルキル基を示し、これはブチル、イソブチル、s-ブチル及びt-ブチルを含む。本発明の好ましい具体例において、アルキルはC<sub>1-3</sub>-アルキル基を示し、これは特にメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルであってよい。 30

## 【0065】

本発明の範囲において、アルケニル基は二重結合1個以上を有する炭素鎖を示し、これはジエン、トリエン及びポリエンを含む。好ましい具体例において、本発明のアルケニル基は少なくとも1個の二重結合を含む炭素原子2~8個(C<sub>2-8</sub>-アルケニル)、より好ましくは炭素原子2~6個(C<sub>2-6</sub>-アルケニル)を有する。最も好ましい具体例において、本発明のアルケニル基はエテニル; 1-又は2-プロペニル(アリル); 1-、2-又は3-ブテニル、又は1,3-ブチジエニル; 1-、2-、3-、4-又は5-ヘキセニル、又は1,3-ヘキシジエニル、又は1,3,5-ヘキシトリエニル; 1-、2-、3-、4-、5-、6-又は7-オクテニル、又は1,3-オクトジエニル、又は1,3,5-オクトトリエニル、又は1,3,5,7-オクトテトラエニルである。 40

## 【0066】

本発明の範囲において、アルキニル基は三重結合1個以上を有する炭素鎖を示し、これはジイン、トリイン及びポリインを含む。好ましい具体例において、本発明のアルキニル基は少なくとも1個の三重結合を含む炭素原子2~8個(C<sub>2-8</sub>-アルキニル)、より好ましくは炭素原子2~6個(C<sub>2-6</sub>-アルキニル)を有する。最も好ましい具体例において、本発明のアルキニル基はエチニル、1-又は2-プロピニル; 1-、2-、3-又は4-ブチニル又は1,3-ブトジイニル; 1-、2-、3-、4-ペンチニル、又は1,3-ペントジイニル; 1-、2-、3-、4-又は5-ヘニニル、又は1,3-ヘキシジイニル、又は1,3,5-ヘキシトリイニル; 1-、2-、3-、4-、5-又は6-ヘプチ 50

ニル、又は 1, 3 - ヘプトジニル、又は 1, 3, 5 - ヘプトトリニル； 1 -、 2 -、 3 -、 4 -、 5 -、 6 - 又は 7 - オクチニル、又は 1, 3 - オクトジニル、又は 1, 3, 5 - オクトトリニル、又は 1, 3, 5, 7 - オクトテトラニルである。

【 0 0 6 7 】

本発明の範囲において、シクロアルキル基は環状アルキル基、好ましくは炭素原子 3 ~ 7 個を有するシクロアルキル基であって ( $C_{3-7}$ -シクロアルキル)、これはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含む。

【 0 0 6 8 】

本発明の範囲において、シクロアルキル - アルキル基は、上記に定義された通りのシクロアルキル基を示し、このシクロアルキル基は上記に定義された通りのアルキル基が置換されている。本発明の好ましいシクロアルキル - アルキル基の例はシクロプロピルメチル及びシクロプロピルエチルを含む。

10

【 0 0 6 9 】

本発明の範囲において、アルコキシ基は“アルキル - O - ”基であり、この際アルキルは上記に定義された通りである。好ましいアルコキシ基の例はメトキシ及びエトキシを含む。

【 0 0 7 0 】

本発明の範囲において、芳香族単環状又は二環状炭素環状基は、炭素を環原子としてのみ有する単環状又は二環状炭素環状基(すなわち単環状又は二環状アリール基)である。本発明の好ましい芳香族単環状又は二環状炭素環状基の例は、フェニル、インデニル、ナフチル、アズレニル、フルオレニル及びアントラセニルを含む。最も好ましい実施態様において、本発明のアリール基はフェニルである。

20

【 0 0 7 1 】

本発明の範囲において、芳香族単環状ヘテロ環状基はその環構造中にヘテロ原子 1 個以上を有するヘテロアリール基を示す。好ましいヘテロ原子は窒素 (N)、酸素 (O) 及びイオウ (S) を含む。好ましい本発明の芳香族単環状ヘテロ環状基は 5 及び 6 員成ヘテロ環状単環状基である。

【 0 0 7 2 】

本発明の好ましい芳香族ヘテロ環状単環状 5 員の基の例は、フラニル、特に 2- 又は 3- フリル；チエニル、特に 2- 又は 3- チエニル；ピロリル、特に 1-, 2- or 3- ピロリル；オキサゾリル、特に オキサゾール-(2-, 4- 又は 5-)イル；チアゾリル、特にチアゾール-(2-, 4-, 又は 5-)イル；イミダゾール、特に イミダゾール-(1-, 2-, 4-又は 5-)イル；ピラゾール、特にピラゾール-(1-, 3-, 4- 又は 5-)イル；イソオキサゾール、特に イソオキサゾール-(3-, 4- 又は 5-)イル；イソチアゾール、特にイソチアゾール-(3-, 4- 又は 5-)イル；1,2,3-オキサジアゾール、特に 1,2,3-オキサジアゾール-(4- 又は 5-)イル；1,2,4-オキサジアゾール、特に 1,2,4-オキサジアゾール-(3- 又は 5-)イル；1,2,5-オキサジアゾール、特に 1,2,5-オキサジアゾール-(3- 又は 4-)イル；1,3,4-オキサジアゾール、特に 1,3,4-オキサジアゾール-(2- 又は 5-)イル；1,2,3-トリアゾール、特に1,2,3-トリアゾール-(1-, 4- 又は 5-)イル；1,2,4-トリアゾール、特に 1,2,4-トリアゾール(1-, 3- 又は 4-)イル；1,2,4-チアジアゾール、特に 1,2,4-チアジアゾール-(3- 又は 5-)イル；1, 2,5-チアジアゾール、特に 1,2,5-チアジアゾール-(3- 又は 4-)イル；1,3,4-チアジアゾール、特に 1,3,4-チアジアゾール-(2- 又は 5-)イル；及び テトラゾール、特に テトラゾール-(1- 又は 5-)イルを含む。

30

40

【 0 0 7 3 】

本発明の好ましい芳香族ヘテロ環状単環状 6 員の基の例は、ピリジン、特にピリジン-(2-, 3- 又は 4-)イル；ピリダジン、特にピリダジン-(3- 又は 4-)イル；ピリミジン、特にピリミジン-(2-, 4-又は 5-)イル；ピラジン、特に ピラジン-(2-, 3-, 5-又は 6-)イル；1,3, 5-トリアジン、特に 1,3,5-トリアジン-(2-, 4- 又は 6-)イル；及び ホスフィニン、特にホスフィニン-(2-, 3- 又は 4-)イルを含む。

【 0 0 7 4 】

50

本発明の範囲において、用語“芳香族二環状ヘテロ環状基”は、ベンゾ縮合された5-及び6-員のヘテロ環状環（1個以上のヘテロ原子を有する）を含む。好ましいヘテロ原子は、窒素（N）、酸素（O）及びイオウ（S）を含む。

#### 【0075】

本発明の好ましい芳香族二環状ヘテロアリアル基は、インドリジニル、特に2,5又は6-インドリジニル；インドリル、特に2,5又は6-インドリル；イソインドリル、特に2,5又は6-イソインドリル；ベンゾ[b]フラニル、特に2,5又は6-ベンゾフラニル；ベンゾ[b]チエニル、特に2,5又は6-ベンゾチエニル；ベンズイミダゾリル、特に2,5又は6-ベンズイミダゾリル；ベンゾチアゾリル、特に5又は6-ベンゾチアゾリル；プリニル、特に2又は8-プリニル；キノリニル、特に2,3,6又は7-キノリニル；イソキノリニル、特に3,6又は7-イソキノリニル；シンノリニル、特に6又は7-シンノリニル；フタラジニル、特に6又は7-フタラジニル；キナゾリニル、特に2,6又は7-キナゾリニル；キノキサリニル、特に2又は6-キノキサリニル；1,8-ナフチリジニル、特に1,8-ナフチリジン-2,3,6又は7-イル；及びプテリジニル、特に2,6又は7-プテリジニルを含む。

10

#### 【0076】

##### 薬学的に許容し得る塩

本発明の化合物を、意図される投与に適するすべての形態で提供することができる。適する形態は薬学的に（すなわち生理学的に）許容し得る塩及び本発明の化合物のプレドラッグ形及びプロドラッグ形を含む。

#### 【0077】

薬学的に許容し得る付加塩の例としては、以下のものに限定されないが、非毒性無機-及び有機酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、アコニチン酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ケイヒ酸塩、クエン酸塩、エンボン酸塩、エナンチン酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、フタル酸塩、サリチル酸塩、ソルビン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トルエン-p-スルホン酸塩を含む。このような塩は当該技術分野で公知であり、そして開示された方法で製造することができる。

20

#### 【0078】

本発明に使用される本発明の有効化合物の金属塩はアルカリ金属塩、たとえばカルボキシ基を含有する本発明に使用される有効化合物のナトリウム塩を含む。

30

#### 【0079】

本発明の範囲において、N-含有化合物の“オニウム塩”も薬学的に許容し得る塩（アザ-オニウム塩）として考慮される。好ましい“オニウム塩”はアルキル-オニウム塩、特にメチル-及びエチル-オニウム塩；シクロアルキル-オニウム塩、特にシクロプロピル-オニウム塩；及びシクロアルキルアルキル-オニウム塩、特にシクロプロピル-メチル-オニウム塩を含む。最も好ましい本発明のアザ-オニウム塩は、メチル-及びエチル-オニウム塩である。

#### 【0080】

##### 立体異性体

本発明の化合物は(+) -及び(-) 形並びにラセミ形で存在することができる。これらの異性体のラセミ化合物及び個々の異性体それ自体は本発明の範囲内にある。

40

#### 【0081】

ラセミ形は公知の方法及び処理で光学対掌体に分割することができる。そのジアステレオマー塩を分離する方法の一つの方法は、光学的に活性な酸を使用し、次いで塩基で処理して光学的に活性アミン化合物を遊離することにある。ラセミ化合物の光学対掌体への他の分割法は、光学的活性なマトリックス上でのクロマトグラフィー法に基づく。本発明のラセミ化合物は、たとえばd - 又はl - 塩（酒石酸塩、マンデル酸塩、又はシヨウノウスルホン酸塩）の分別結晶によって、その光学的対掌体に分割することができる。

#### 【0082】

50

本発明の化合物はまた、本発明の化合物と光学活性に活性化されたカルボン酸、たとえば(+)又は(-)フェニルアラニン、(+)又は(-)フェニルグリシン、(+)又は(-)カンファン酸に由来するカルボン酸とを反応させてジアステレオマーアミドを生成させることによってあるいは本発明の化合物と光学活性なクロロギ酸塩等々とを反応させて、ジアステレオマーカルバミン酸塩を生成させることによって分割することができる。

【0083】

他の光学的異性体分割法は技術上周知である。このような方法は、Jaques J. Collet A, 及び Wilen S, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley 及び Sons, ニューヨーク(1981)中に記載されている。

10

【0084】

また、光学活性化合物も光学活性出発化合物から製造することができる。

【0085】

ジアザビシクロピアリアル誘導体の製造方法

本発明のジアザビシクロピアリアル誘導体を、化学合成に通常の方法、たとえば下記例に記載する方法によって製造することができる。本発明に記載される方法の出発化合物は公知であるか又は市販化合物から常法で製造することができる。

【0086】

本発明の化合物は、常法で本発明の他の化合物に変えることができる。

【0087】

ここに記載される反応最終生成物を、通常の手段、たとえば抽出、結晶化、蒸留、クロマトグラフィー等によって単離することができる。

20

【0088】

生物学的活性

本発明は新規アザシクロエチニル誘導体に関し、これはニコチン性アセチルコリンレセプター(nAChR)に於けるコリン作動性リガンド及びモノアミンレセプターのモジュレーター、特にセロトニンレセプター(5-HT<sub>R</sub>), ドパミンレセプター(DAR) 及びノルエピネフリンレセプター(NER)、及びにセロトニン(5-HT), ドパミン(DA) 及び ノルエピネフリン(NE)に対する生体アミン輸送体にあることがわかっている。また本発明の好ましいアザシクロエチニル誘導体は選択的α<sub>7</sub> 活性を示す。本発明の化合物は特にアゴニスト、半アゴニスト、アンタゴニスト及びレセプターのアロステリックモジュレーターであることができる。

30

【0089】

その薬理学的プロファイルの故に、本発明の化合物はCNS関連疾患、PNS関連疾患、平滑筋収縮に関連する疾患、内分泌性疾患、神経変性に関連する疾患、炎症に関連する疾患、化学物質乱用の中止に起因する禁断症状のようにさまざまな疾患又は病態の治療に有効であるといえる。

【0090】

更に好ましい実施態様において、本発明の化合物は中枢神経系に関連する疾患、障害又は病態の治療に有効である。このような疾患又は障害は不安、認知障害、学習欠陥、記憶欠損及び機能障害、アルツハイマー病、注意欠陥、注意欠陥多動性障害(ADHD)、パーキンソン病、ハンチングトン病、筋萎縮性側索硬化症、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、うつ病、躁病、躁鬱病、統合失調症、強迫性障害(OCD)、パニック障害、摂食障害、たとえば神経性食欲不振、過食症及び肥満、睡眠発作、侵害受容、AIDS - 痴呆症、老人性痴呆症、パーフェリック(periferic)ニューロパシー、自閉症、読書障害、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、癲癇、過食症、外傷後症候群、ソーシャルホピア、慢性疲労症候群、睡眠障害、仮性痴呆、ガンザー症候群、月経前症候群、晩期黄体期症候群、慢性疲労症候群、無言症、トリコチロマニア及び時差ボケを含む。

40

【0091】

好ましい実施態様において、本発明の化合物が使用される中枢神経系に関連する疾患、

50

障害又は病態は認知障害、精神病。統合失調症及び（又は）鬱病である。

【0092】

他の好ましい実施態様において、本発明の化合物は痙攣性障害、狭心症、早産、痙攣、下痢、喘息、癲癇、遅発性ジスキネジー、運動亢進症、早熟射精及び勃起障害を含む平滑筋収縮に関連する疾患、障害又は症状の病態に有効である。

【0093】

更に好ましい実施態様において、本発明の化合物は内分泌性障害、たとえば甲状腺中毒症、褐色細胞腫、高血圧及び不整脈の治療に有効であることができる。

【0094】

好ましい実施態様において、本発明の化合物は神経変性疾患、たとえば一次的無酸素症及び誘発された神経変性治療に有効である。 10

【0095】

また別の実施態様において、本発明の化合物は炎症性皮膚障害、たとえばアクネ及びしゅさ、クーロン病、炎症性腸疾患、潰瘍性毛様体炎、及び下痢を含む炎症性疾患、障害又は症状の治療に有効である。

【0096】

その他の好ましい実施態様において、本発明の化合物は苦痛は軽い、穏やかな又は激しい、急性、慢性又は習慣的特徴のある苦痛、偏頭痛に起因する苦痛、術後の苦痛、又は幻想肢痛の治療に有効である。

【0097】

最後に、本発明の化合物は依存性物質の使用の終了によって生じる禁断症状の治療に有効である。このような依存性物質は、ニコチン含有物質、たとえばタバコ、オピオイド、たとえばヘロイン、コカイン又はモルフィン、ベンゾジアゼピン又はベンゾジアゼピン様ドラッグ、又はアルコールを含む。依存性物質からの禁断症状は、一般に不安及び欲求不満、怒り、不安、集中困難、落ち着きがない、心拍数の減少及び食欲の増加及び体重増加によって特徴づけられるトラウマ的体験である。 20

【0098】

本発明において、“治療”なる用語は禁断症状の処置、阻止、予防及び緩和並びに依存性物質の自発的に減少した摂取量を生じる処置を含む。

その他の観点において、本発明の化合物は診断剤として、たとえば種々の組織でニコチンレセプターの同定及び局在化用診断剤として使用される。 30

【0099】

イメージング（画像化）（neuroimaging）

本発明の化合物は種々の診断法において及び特に生体内レセプターイメージング（画像化）用診断ツール又は監視剤として有用であることができる。

【0100】

本発明のもう一つの観点において、理学検出法によって完全な、傷のない動物生体又は人体内でのトレーサ化合物の分布を非侵襲性測定する方法が提供される。この方法によれば、トレーサ化合物は標識された又は標識されていない形での、本発明の化合物又はそのあらゆる対掌体又はそのあらゆる混合物、そのNオキシドあるいはその薬学的に許容し得る塩である。 40

【0101】

好ましい実施態様において、理学検出法はPET, SPECT; MRS, MRI, CAT又はこれらの組み合わせより成る群から選ばれる。

【0102】

本発明の標識された化合物は、標識として少なくとも1種の放射性核種を含有するのが好ましい。陽電子射出放射性核種はすべて使用することができる。本発明の範囲において、放射性核種は好ましくは $^2\text{H}$ （ジュウテリウム）、 $^3\text{H}$ （トリチウム）、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{18}\text{F}$ 及び $^{99\text{m}}\text{Tc}$ より成る群から選ばれる。

本発明の標識された化合物の製造に使用することができる、市場で入手可能な標識化剤の 50

例は、ヨウ素の種々のアイソトープと共に  $[^{11}\text{C}]\text{O}_2$ ,  $^{18}\text{F}$ , 及び  $\text{NaI}$  である。

特に  $[^{11}\text{C}]\text{O}_2$  を  $[^{11}\text{C}]$ -メチル化剤、たとえば  $[^{11}\text{C}]\text{H}_3\text{I}$  又は  $[^{11}\text{C}]$ -メチルトリフラートに変換することができる。

【0103】

トレーサ化合物は選ばれた検出法にしたがって選択することができる。

一つの好ましい実施態様において、本発明の標識された又は標識されていない化合物を適当な分光法、特にUV分光法及び（又は）蛍光分光法によって検出することができる。

【0104】

もう一つの実施態様において、本発明の化合物をその分子中にアイソトープを取り入れることによって標識することができる。このアイソトープは $^2\text{H}$ （ジユウテリウム）、 $^3\text{H}$ （トリチウム）、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{18}\text{F}$  及び  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  を含む自然に発生する原子のアイソトープ1個であってよく、アイソトープ取り込みは通常のシンチレーションカウンティング法によって測定することができる。

10

【0105】

第三の好ましい実施態様において、本発明の上記トレーサ化合物の理学検出法は陽電子発光断層撮影法（Position Emission Tomography（PET））、シングルフォトン画像撮影法（Single Photon Imaging Computed Tomography（SPECT））、磁気共鳴分光法（Magnetic Resonance Spectroscopy（MRS））、磁気共鳴画像法（Magnetic Resonance Imaging（MRI））及び計算機軸X線断層撮影法（Computed Axial X-ray Tomography（CAT））及びその組み合わせから選ばれる。

20

【0106】

本発明の方法を行う前に、本発明の標識された又は標識されていない化合物の診断上有効な量をヒトを含めた生体に投与する。

【0107】

本発明のジアザピシクロピアリアル誘導体は特に生体内レセプターイメージング（neuroimaging）に適すると考えられる。

【0108】

特に好ましい実施態様において、本発明のジアザピシクロピアリアル誘導体の物理的検出法は陽電子断層撮影法（PET）である。

【0109】

現在、本発明の生体内法を実施する前に投与される本発明の標識された又は標識されていない化合物の診断上有効な量は、体重1kgあたり0.1ng～100mgの範囲内、好ましくは体重1kgあたり1ng～10mgの範囲内であると考えられる。

30

【0110】

薬学的調合物

もう一つの観点において、本発明は、本発明のジアザピシクロピアリアル誘導体の治療上有効な量を含む新規の薬学的調合物を提供する。

【0111】

本発明の化合物を治療で使用するにあたり、そのまま化合物として投与することもできるが、有効成分を場合により生理学的に許容し得る塩の形で、1種以上の佐剤、賦形剤、希釈剤、緩衝剤、及び（又は）その他の慣用の薬学的助剤と共に薬学的調合物の形で提供するが好ましい。

40

【0112】

好ましい実施態様において、本発明は、更に本発明のジアザピシクロピアリアル誘導体又はその薬学的に許容し得る塩又は誘導体を薬学的に容認されたキャリアー1種以上及び場合により他の治療及び（又は）予防成分と共に含有する薬学的調合物を提供する。このキャリアーは、調合物中の他の成分と適合しかつこれに投与される患者に有害でないという意味で“許容し得”なければならない。

【0113】

本発明の薬学的調合物を所望の治療に適するあらゆる好都合な手段で投与することがで

50

きる。好ましい投与手段は経口投与、特に錠剤の形で、カプセルの形で、糖衣錠の形で、粉末の形で、又は液体の形で経口投与及び非経口投与、特に皮膚、皮下、筋肉内又は静脈内注射を含む。薬学的調合物は所望の調合物に妥当な標準かつ通常の方法を用いて当業者によって製造することができる。所望の場合には、有効成分の持続した放出を生じるのに適合した調合物を使用することができる。

#### 【0114】

調合物及び投与方法に関する更に詳しい説明は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA)の最新版中に見出される。

#### 【0115】

実際の薬用量は治療される疾患の性質及び過酷さ及び投与経路に依存し、更にその量は医師の裁量にまかされており、所望の治療効果を生じるために本発明の特定の状況に薬用量を適合させることによって変化させることができる。しかし単位投薬形あたり有効成分約0.1～約500mg、好ましくは約1～約100mg、最も好ましくは約1～約10mgを含有する調合物が治療的処置に適当であると現在考えられている。

10

#### 【0116】

有効成分を、1日1回又は数回の薬用量で投与することができる。満足のいく結果は、ある場合、0.1μg/kg（静脈内）及び1μg/kg（腹腔内）ほどの低い薬用量で得ることができる。薬用量範囲の上限は約10mg/kg（静脈内）及び100mg/kg（腹腔内）であると現在見なされる。好ましい範囲は、一日あたり約0.1μg/kg～約10mg/kg（静脈内）及び約1μg/kg～約100mg/kg（腹腔内）である。

20

#### 【0117】

##### 治療法

本発明のジアザピシクロピアール誘導体は、重要なニコチン及びモノアミンレセプターモジュレーターであり、したがってコリン作動性機能障害に係る一連の病気の及びnAChRモジュレーターの活性に応答する一連の障害の治療に有用である。

#### 【0118】

別の観点において、本発明はヒトを含めた動物生体の疾患又は障害又は病態 - - - この疾患、障害又は病態はコリン作動性レセプター及び（又は）モノアミンレセプターのモジュレーションに応答する - - - を治療、予防又は緩和する方法であって、該方法が本発明のジアザピシクロピアール誘導体の治療上有効な量を、これを必要とするヒトを含めた動物生体に投与する段階を含むことを特徴とする、上記治療、予防又は緩和方法を提供する。

30

#### 【0119】

適する投薬量は投与の厳密なモード、投与される形態、投与の対象となる症状、患者(subject involved)及び患者の体重及び更に担当する医者又は獣医の好み又は経験に通常基づいて1日あたり0.1～1000mg、1日あたり10～500mg、特に1日あたり30～100mgであると現在考えられている。

満足のいく結果は、ある場合に0.005mg/kg（静脈内）及び0.01mg/kg（腹腔内）ほどの低い薬用量で得ることができる。薬用量範囲の上限は約10mg/kg（静脈内）及び100mg/kg（腹腔内）であると現在見なされる。好ましい範囲は、約0.001～約1mg/kg（静脈内）及び約0.1～約10mg/kg（腹腔内）である。

40

#### 【実施例】

#### 【0120】

次の例によって本発明を詳述するが、これらが請求項に記載される本発明の範囲に何らの限定を与えることを意図するものではない。

#### 【0121】

##### 例1

##### 製造例

50

空気に敏感な試薬又は中間体を伴うすべての反応を窒素下に、そして無水溶剤中で行う。硫酸マグネシウムを後処理で乾燥剤として使用し、溶剤を減圧下に蒸発させる。

【0122】

2-[6-ブromo-3-ピリダジニル]-(1S,4S)-5-tert-ブトキシカルボニル-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタン (中間体化合物)

tert-ブチル-(1S, 4S)-(+)-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタン-2-カルボキシレート (3.0 g, 15.1 mmol), 3,6-ジブromピリダジン (3.6 g, 15.1 mmol) 及びジオキサン (15 ml) の混合物を3日間90°Cで攪拌する。粗生成物をろ過する。水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml, 1 M) を固形材料に添加する。混合物をジクロロメタンで抽出する。ジクロロメタン, メタノール及び濃アンモニア (89:10:1) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー分離して、目的化合物が遊離塩基として生じる。収量1.71 g (32%)。 10

【0123】

2-[6-(3-チエニル)-3-ピリダジニル]-(1S,4S)-5-tert-ブトキシカルボニル-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタン (中間体化合物)

2-[6-ブromo-3-ピリダジニル]-(1S,4S)-5-tert-ブトキシカルボニル-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタン (1.65 g, 4.64 mmol), チオフェン-3-ボロン酸 (0.89 g, 6.97 mmol), 酢酸パラジウム (42 mg, 0.19 mmol), トリ-tert-ブチルホスフィン (38 mg, 0.19 mmol), パラダサイクル (palladacycle) (87 mg, 0.10 mmol), 炭酸カリウム水溶液 (13.9 mmol, 2M), 1,3-プロパンジオール (1.0 ml, 13.9 mmol) 及び ジオキサン (50 ml) の混合物を11日間100°Cで攪拌する。混合物を蒸発させて、水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml, 1 M) を添加し、ついで混合物を酢酸エチル (3 x 50 ml) で抽出する。ジクロロメタン, メタノール及び濃アンモニア (89:10:1) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー分離して、目的化合物が遊離塩基として生じる。収量0.68 g (41%)。 20

【0124】

2-[6-(3-チエニル)-3-ピリダジニル]-(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタン フマル酸塩 (化合物 1A)

2-[6-(3-チエニル)-3-ピリダジニル]-(1S,4S)-5-tert-ブトキシカルボニル-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタン (0.66 g, 1.84 mmol), トリフルオロ酢酸 (1.4 ml, 18.4 mmol) 及び ジクロロメタン (15 ml) の混合物を15時間攪拌する。混合物を蒸発させて、水酸化ナトリウム水溶液を添加し、ついでジクロロメタン (3 x 50 ml) で抽出する。ジクロロメタン, メタノール及び濃アンモニア (89:10:1) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー分離して、目的化合物が遊離塩基として生じる。収量0.35 g (73%)。フマル酸で飽和された、ジエチエーテル及びメタノール混合物 (9:1) の添加によって対応する塩が得られる。融点162-165°C。 30

【0125】

5-メチル-2-[6-(3-チエニル)-3-ピリダジニル]-(1S,4S)-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタン (化合物 1B)

2-[6-(3-チエニル)-3-ピリダジニル]-(1S,4S)-(+)-2,5-ジアザピシクロ-[2.2.1]-ヘプタン (0.21 g, 0.81 mmol), ギ酸 (0.92 ml, 24.4 mmol) 及び ホルムアルデヒド (0.68 ml, 24.4 mmol) の混合物を100°Cで6時間攪拌する。混合物を蒸発させる。水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml, 1 M) を添加し、ついで酢酸エチル (3 x 30 ml) で抽出する。ジクロロメタン, メタノール及び濃アンモニア (89:10:1) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー分離して、目的化合物が油状物として生じる。収量 0.15 g, 77%。 40

【0126】

2-クロロ-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール (中間体化合物)

2-アミノ-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾールスルフェート (10.0 g, 56.4 mmol) 及び濃塩酸 (100 ml) の混合物を0°Cで攪拌する。亜硝酸ナトリウム (5.06 g, 69 mmol) を0°Cで添加する。混合物を9日間室温で攪拌する。結晶をろ過し、塩酸水溶液 (150 ml, 1 M) に再懸濁させ、一晚攪拌し、ろ過する。水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml, 4 M) を添加し、酢酸エチルで抽出する。収量5.68 g。 50



## 【 0 1 2 7 】

5-クロロ-3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール (中間体化合物)

5-アミノ-3-フェニル-1,2,4-チアジアゾールから、2-クロロ-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾールとして同一の方法で製造する。

## 【 0 1 2 8 】

2-[2(-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-5-tert-ブトキシカルボニル-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン (中間体化合物)

tert-ブチル-(1S,4S)-(+)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン-2-カルボキシレート (5.68, 28.6 mmol) 及び 2-クロロ-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール (5.63 g, 28.6 mmol) 及び ジオキサン (50 ml)の混合物を100 °Cで10日間攪拌する。水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml, 1 M)を添加し、混合物を酢酸エチル(3 x 100 ml)で抽出する。酢酸エチル及び石油 (1 : 1)を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー分離して、目的化合物が油状物として生じる。収量 5.52 g (54%)。

10

## 【 0 1 2 9 】

2-[2(-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン フマル酸塩 (化合物 1C)

2-[2-(5-フェニル-1,3,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-5-tert-ブトキシカルボニル-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン (5.52 g, 15.4 mmol), トリフルオロ酢酸 (11.9 ml, 154 mmol) 及び ジクロロメタン (100 ml)の混合物を15時間攪拌する。混合物を蒸発させて、水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml, 1 M) を添加し、混合物をジクロロメタン (3 x 50 ml)で抽出する。目的化合物を定量的収量で単離する。フマル酸で飽和された、ジエチエーテル及びメタノール混合物(9:1)の添加によって対応する塩が得られる。融点187.5-196.7 °C。

20

## 【 0 1 3 0 】

2-[5-(-3-フェニル-1,2,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン フマル酸塩 (化合物 1D)

上述のように2-[5-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-5-tert-ブトキシカルボニル-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタンから製造する。融点 175.0-176.9 °C。

## 【 0 1 3 1 】

5-メチル-2-[2(-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン フマル酸塩 (化合物 1E)

30

2-[2(-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン (2.0 g, 7.74 mmol), ギ酸 (25 ml, 98%) 及び ホルムアルデヒド (25 ml, 37%)の混合物を15時間還流攪拌する。混合物を蒸発させて、水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml, 1M) を添加し、ジクロロメタン (3 x 50 ml)で抽出する。ジクロロメタン, メタノール及び濃アンモニア (89:10:1)を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー分離して、目的化合物が遊離塩基として生じる。収量 1.34 g (64%)。フマル酸で飽和された、ジエチエーテル及びメタノール混合物(9:1)の添加によって対応する塩が得られる。融点 200.4-206.0 °C。

## 【 0 1 3 2 】

40

5-メチル-2-[5-(-3-フェニル-1,2,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン フマル酸塩 (化合物 1F)

2-[5-(-3-フェニル-1,2,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタンから製造する。融点128.9-129.2 °C。

## 【 0 1 3 3 】

5,5-ジメチル2-[2(-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン ヨウ化物 (化合物 1G)

ジクロロメタン (5 ml)中のヨウ化メチル(105 ml, 1.69 mmol)を、5-メチル-2-[2(-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾリル)]-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン (0.46 g, 1.69 mmol) の混合物に -70 °Cで10分かけて添加する。混合物を室温に至らしめ、ろ

50

過する。収量 0.42 g (60 %)。融点 250.3-255.1 °C。

【0134】

2-[6-クロロ-2-ピラジニル]-(1S,4S)-5-tert-ブトキシカルボニル-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン (中間体化合物)

tert-ブチル-(1S,4S)-(+)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン-2-カルボキシレート (10.0 g, 50.4 mmol), 2,6-ジクロロピラジン (15.0 g, 101 mmol) 及び ジオキサン (100 ml) の混合物を 40 °C で 3 日間攪拌する。混合物を蒸発させる。水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml, 1 M) を添加し、混合物を蒸発させて半分の容量とする。混合物を酢酸エチル (2 x 100 ml) で抽出する。ジクロロメタン、メタノール及び濃アンモニア (89:10:1) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー分離して、目的化合物が遊離塩基として生じる。収量 11.6 g (73%)。 10

【0135】

2-[5-ブromo-6-クロロ-2-ピラジニル]-(1S,4S)-5-tert-ブトキシカルボニル-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン (中間体化合物)

2-[6-クロロ-2-ピラジニル]-(1S,4S)-5-tert-ブトキシカルボニル-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン (10.6 g, 34.1 mmol), N-ブromosuccinimide (6.06 g, 34.1 mmol) 及び アセトニトリル (100 ml) の混合物を 3 時間攪拌する。水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml, 1 M) を添加し、アセトニトリルを蒸発させる。混合物を酢酸エチル (2 x 200 ml) で抽出する。酢酸エチル：石油 (1:1) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー分離して、目的化合物が遊離塩基として生じる。収量 10.44 g (79%)。 20

【0136】

2-[5-(3-チエニル)-2-ピラジニル]-(1S,4S)-5-tert-ブトキシカルボニル-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン (中間体化合物)

2-[5-ブromo-6-クロロ-2-ピラジニル]-(1S,4S)-5-tert-ブトキシカルボニル-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン (4.0 g, 10.3 mmol), 3-チオフエンボロン酸, 炭酸カリウム水溶液 (15.4 ml, 2 M), 1,3-プロパンジオール (2.34 g, 30.8 mmol), パラダサイクル (96 mg, 0.10 mmol), トリ-tert-ブチルホスフィン (83 mg, 0.41 mmol), 酢酸パラジウム (46 mg, 0.20 mmol) 及び ジオキサン (40 ml) の混合物を 5 日間還流攪拌する。水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml, 1 M) を添加し、混合物を酢酸エチル (2 x 30 ml) で抽出する。酢酸エチル及び石油 (1 : 1) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー分離して、目的化合物が油状物として生じる。収量 1.46 g (41%)。この単一工程は 6-脱塩素化も含む。 30

【0137】

2-[5-(3-チエニル)-2-ピラジニル]-(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン フマル酸塩 (化合物 1H)

2-[5-(3-チエニル)-2-ピラジニル]-(1S,4S)-5-tert-ブトキシカルボニル-2,5-ジアザビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン (1.4 g, 3.9 mmol), トリフルオロ酢酸 (4.4 g, 39 mmol) の混合物を 15 時間攪拌する。水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml, 1 M) を添加し、混合物をジクロロメタン (2 x 30 ml) で抽出する。ジクロロメタン、メタノール及び濃アンモニア (89:10:1) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー分離して、目的化合物が遊離塩基として生じる。収量 0.41 g (28%), 融点 208.4-208.9 °C。 40

【0138】

例 2

ラット脳での <sup>3</sup>H- - ブンガロトキシン結合の試験管内阻害

この例で、ニコチンレセプターの  $\gamma$ -サブタイプに結合する本発明の化合物の親和性を測定する。

【0139】

- ブンガロトキシンは、Elapidae snake Bungarus multicinctus の毒液から単離されたペプチドである。これは神経単位- 及び神経筋- ニコチンレセプターに対して高い親和性を有し、そこで強力なアンタゴニストとして作用する。

## 【0140】

$^3\text{H}$ - - プンガロトキシンは、脳中に見い出される  $\gamma$ - サブユニットイソホルム及び神経筋接合部中に見い出される  $\gamma$ - イソホルムによって産生されるニコチン性アセチルコリン受容体を標識する

## 組織調製物

0-4 °C で調製を行う。雄性ウスターラット (150-250g) から得られた大脳皮質をウルトララックスホモジナイザーを用いて118 mM NaCl, 4.8 mM KCl, 1.2 mM  $\text{MgSO}_4$  及び 2.5 mM  $\text{CaCl}_2$  (pH 7.5) を有する20 mM ヘpes緩衝液15ml中で10秒間ホモジナイズする。組織浮遊液を10分間27,000 × g で遠心分離する。上澄みを捨て、ペレットを新鮮な緩衝液20ml中で、10分間27,000 × g で遠心分離して2回洗滌し、最終ペレットを0.01% BSAを含有する新鮮な緩衝液 (原組織1gあたり35ml) 中に再浮遊させ、結合アッセイに使用する。 10

## 【0141】

## アッセイ

ホモジナート500  $\mu\text{l}$ を有するアリコート、テスト溶液25  $\mu\text{l}$ 及び  $^3\text{H}$ - - プンガロトキシン (最終濃度2 nM) 25  $\mu\text{l}$ に加え、混合し、37 °C で2時間インキュベートする。非特異的結合を ( - ) -ニコチン (1 mM、最終濃度) を用いて測定する。インキュベーション後、サンプルを0.05% PEIを含有する氷冷ヘpes緩衝液5 mlに加え、吸引下にワットマンGF/Cガラスファイバーフィルター (少なくとも6時間0.1% PEI中に予め浸漬されている) 上に直接注ぎ、直ちに氷冷緩衝液2 × 5 ml洗滌する。

## 【0142】

20

フィルター上の放射能の量を通常の液体シンチレーション計数器によって測定する。特異的結合は、全結合から非特異的結合を差し引いたものである。

## 【0143】

テスト値を  $\text{IC}_{50}$  として表わす ( $^3\text{H}$ - - プンガロトキシンの特異結合を50%阻害するテスト物質の濃度)。

その結果を下記表1に示す。

## 【0144】

表 1

$^3\text{H}$ - - プンガロトキシン 結合の阻害

化合物No.	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
1B	0.20
1H	0.26

30

## 【0145】

## 例 3

40

大脳皮質シナプトソーム中の  $^3\text{H}$ -5-ヒドロキシトリプタミン取り込みの試験管内阻害

神経末端でのセロトニン輸送体 / 取り込み部位は、シナプス間隙からセロトニンを除くことによって恐らく神経単位のシグナル伝達を終結させるように働く。セロトニン輸送体内在性蛋白質 (serotonin transporter integral protein) の活性を  $^3\text{H}$ -5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT, セロトニン) のシナプトソーム取り込みによって試験管内で測定することができる。

## 【0146】

0-4 °C で調製を行う。雄性ウスターラット (150-200g) から得られた大脳皮質を、ガラス製均質化容器でモーター稼動のテフロン (登録商標) 乳棒を用いて1 mM パーグリンを含有する氷冷された0.32M ショ糖100容量中で5-10秒間ホモジナイズする。モノアミノオキ 50

シダーゼ活性をパーグリンの存在下で阻害する。

【0147】

ホモジナートを10分間1000×gで遠心分離する。ついで得られた上澄みを50分間27,000×gで遠心分離し、上澄みを捨てる。ペレット(P<sub>2</sub>)を酸素付加された(少なくとも30分間96% O<sub>2</sub>: 4% CO<sub>2</sub>の大気で均衡に保たれた)、122 mM NaCl, 0.16 mM EDTA, 4.8 mM KCl, 12.7 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 3.0 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.2 mM MgSO<sub>4</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 10 mM グルコース及び1 mM アスコルビン酸を含有するクレブス - リンガー (Krebs-Ringer) インキュベーション緩衝液 (原組織 1 g あたり1000 ml) 中にpH 7.2で再浮遊させる。

【0148】

組織浮遊液4.0mlを有するアリコート、テスト溶液100 µl及び<sup>3</sup>H-5-HT (最終濃度 10 nM) 100 µlに加え、混合し、37°Cで30分間インキュベートする。非特異的取り込みをシタロプラム (1 µM、最終濃度、Lundbeck (デンマーク) から入手) を用いて測定する。

【0149】

インキュベーション後、サンプルを吸引下にワットマンGF/Cガラスファイバーフィルター上に直接注ぐ。ついでフィルターを氷冷0.9% (w/v) NaCl溶液 5 ml で3回洗滌する。

【0150】

フィルター上の放射能の量を通常の液体シンチレーション計数器によって測定する。特異的取り込みを全取り込みと非特異的取り込みの差異として算出する。 20

【0151】

IC<sub>50</sub>を算出する前に、25-75%特異結合阻害を得なければならない。テスト値をIC<sub>50</sub>として表わす(<sup>3</sup>H-5-HTの特異結合を50%阻害するテスト物質の濃度(µM))。

【0152】

その結果を下記表2に示す。

【0153】

表 2

<sup>3</sup>H-5-ヒドロキシトリプタミン取り込み阻害

【0154】

【表 2】

化合物 No.	IC <sub>50</sub> (µM)
1A	0.51
1H	0.021

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		International Application No.
IPC 7 C07D487/08 A61K31/551 A61P25/04		PCT/ 03/00295
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)		
IPC 7 C07D 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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 44755 A (ABBOTT LAB) 3 August 2000 (2000-08-03) claim 11 ---	1-28
X	WO 01 90109 A (DULL GARY MAURICE ; MILLER CRAIG HARRISON (US); TARGACEPT INC (US);) 29 November 2001 (2001-11-29) claims ---	1-28
X	WO 00 34284 A (SANOFI SYNTHELABO ; JEUNESSE JEAN (FR); NEDELEC ALAIN (FR); EVEN LU) 15 June 2000 (2000-06-15) claims ---	1-28
X	US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 December 1995 (1995-12-26) the whole document -----	1-28
<input 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
23 October 2003		14 11. 2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  GÓMEZ LAGERLÖF / EÖ

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
CT/DK 03/00295**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.: 28  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 Application No. PCT/DK 03/00295

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 28

Claims 28 relates to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods practised on the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

nation on patent family members

International Application No.

PCT/JP 03/00295

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0044755	A	03-08-2000	AU 2856900 A	18-08-2000
			BG 105836 A	29-03-2002
			BR 0007664 A	07-05-2002
			CA 2361525 A1	03-08-2000
			CN 1345320 T	17-04-2002
			CZ 20012716 A3	14-11-2001
			EP 1147112 A1	24-10-2001
			HU 0200332 A2	29-06-2002
			JP 2002535409 T	22-10-2002
			NO 20013731 A	18-09-2001
			SK 10692001 A3	07-01-2002
			TR 200102162 T2	21-12-2001
			WO 0044755 A1	03-08-2000
			ZA 200105835 A	16-10-2002
WO 0190109	A	29-11-2001	US 6440970 B1	27-08-2002
			US 2002013309 A1	31-01-2002
			AU 7495201 A	03-12-2001
			BR 0110956 A	10-06-2003
			CA 2409644 A1	29-11-2001
			CN 1436191 T	13-08-2003
			EP 1289996 A1	12-03-2003
			WO 0190109 A1	29-11-2001
WO 0034284	A	15-06-2000	FR 2786769 A1	09-06-2000
			AU 1392900 A	26-06-2000
			EP 1144413 A1	17-10-2001
			WO 0034284 A1	15-06-2000
			JP 2002531568 T	24-09-2002
US 5478939	A	26-12-1995	NONE	



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/00	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 5/16	A 6 1 P 5/16	
A 6 1 P 9/02	A 6 1 P 9/02	
A 6 1 P 9/06	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 15/06	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 15/10	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/10	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/20	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,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,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 ペーター・ダン  
デンマーク国、パレルupp、ペデルストルブベイ 9 3、ニューロサーアチ・アクティーゼルスカ  
ブ
- (72)発明者 オールセン・グンナー・エム.  
デンマーク国、パレルupp、ペデルストルブベイ 9 3、ニューロサーアチ・アクティーゼルスカ  
ブ
- (72)発明者 ニールセン・エルセベット・エスターゴート  
デンマーク国、パレルupp、ペデルストルブベイ 9 3、ニューロサーアチ・アクティーゼルスカ  
ブ
- (72)発明者 イェルゲンセン・ティノ・ドューリング  
デンマーク国、パレルupp、ペデルストルブベイ 9 3、ニューロサーアチ・アクティーゼルスカ  
ブ
- (72)発明者 アーリング・フィリップ・カー.  
デンマーク国、パレルupp、ペデルストルブベイ 9 3、ニューロサーアチ・アクティーゼルスカ  
ブ

ブ

F ターム(参考) 4C065 AA09 BB04 CC03 DD02 EE03 HH01 HH09 JJ01 KK01 KK09  
LL01 PP06 PP14 PP17  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 GA16 MA01 MA04 MA17 MA35 MA37  
MA41 MA43 MA52 MA55 MA63 MA66 NA14 ZA02 ZA06 ZA08  
ZA11 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA36 ZA42 ZA59 ZA66  
ZA68 ZA70 ZA81 ZA89 ZB26 ZC02 ZC42