

(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2010-507619

(P2010-507619A)

(43) 公表日 平成22年3月11日 (2010.3.11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 285/135 (2006.01)	C O 7 D 285/12 F	4 C O 3 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 6 3
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 C O 8 6
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁) 最終頁に続く		

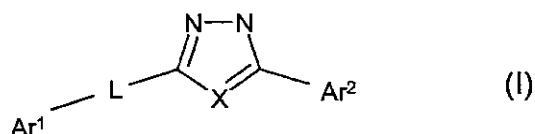
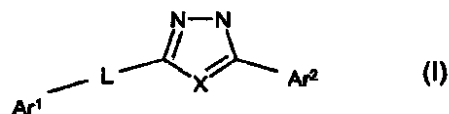
(21) 出願番号	特願2009-533834 (P2009-533834)	(71) 出願人	505377201
(86) (22) 出願日	平成19年10月24日 (2007.10.24)		ノイロサーチ アクティーゼルスカブ
(85) 翻訳文提出日	平成21年4月24日 (2009.4.24)		デンマーク国 デイケイ - 2750
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/061433		バレラップ, ペレルストラップベユ 93
(87) 国際公開番号	W02008/049864	(74) 代理人	110000855
(87) 国際公開日	平成20年5月2日 (2008.5.2)		特許業務法人浅村特許事務所
(31) 優先権主張番号	PA200601380	(74) 代理人	100066692
(32) 優先日	平成18年10月25日 (2006.10.25)		弁理士 浅村 皓
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)	(74) 代理人	100072040
(31) 優先権主張番号	60/854,078		弁理士 浅村 肇
(32) 優先日	平成18年10月25日 (2006.10.25)	(74) 代理人	100102897
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 池田 幸弘
		(74) 代理人	100088926
			弁理士 長沼 暉夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オキサジアゾール及びチアジアゾール化合物並びにニコチン性アセチルコリン受容体調節物質としてのその使用

(57) 【要約】

本発明は、ニコチン性アセチルコリン受容体調節物質であることが発見されているオキサジアゾール及びチアジアゾール誘導体に関する。本発明の化合物は、それらの薬理学的特性により、中枢神経系 (CNS)、末梢神経系 (PNS) のコリン作動系に関係する疾患又は障害、平滑筋収縮に関係する疾患又は障害、内分泌疾患又は障害、神経変性に関係する疾患又は障害、炎症に関係する疾患又は障害、疼痛、並びに化学物質乱用の停止に起因する離脱症状等の多様な疾患又は障害の治療に有用であり得る。

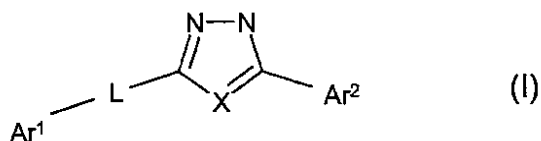


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I によって表される化合物、

【化 1】



10

立体異性体若しくはその立体異性体の混合物、N - オキシド、プロドラッグ、又は薬学的に許容されるその付加塩

[式中、

Ar¹ は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、又はピラジニル基を表し、そのフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニル基は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、アセトニトリル、アミノ - カルボニル（カルバモイル）、及びメチレンジオキシからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されていてよく、

Ar² は、アルキル - カルボニル - アミノ（アセトアミド）、又はフェニル、フラニル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル若しくはピリジニル基を表し、そのフェニル、フラニル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、及びピリジニル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されていてよく、

20

L は、不在（即ち、単一共有結合を表す）であっても存在していてもよく、存在する場合、CH₂、CH₂CH₂、S、S - CH₂、O、O - CH₂、SO₂、及びSO₂CH₂から選択される連結基を表し、

X は、O 若しくは S を表す]。

【請求項 2】

Ar¹ が、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、又はピラジニル基を表し、そのフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニル基は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、アセトニトリル、アミノ - カルボニル（カルバモイル）、及びメチレンジオキシからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されていてよい、請求項 1 に記載の化合物、立体異性体若しくはその立体異性体の混合物、又は薬学的に許容されるその付加塩。

30

【請求項 3】

Ar² が、アルキル - カルボニル - アミノ（アセトアミド）、又はフェニル、フラニル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル若しくはピリジニル基を表し、そのフェニル、フラニル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、及びピリジニル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されていてよい、請求項 1 に記載の化合物、立体異性体若しくはその立体異性体の混合物、又は薬学的に許容されるその付加塩。

40

【請求項 4】

L₁ が、不在（即ち、単一共有結合を表す）であっても存在していてもよく、存在する場合、CH₂、CH₂CH₂、S、S - CH₂、O、O - CH₂、SO₂、及びSO₂CH₂から選択される連結基を表す、請求項 1 に記載の化合物、立体異性体若しくはその立体異性体の混合物、又は薬学的に許容されるその付加塩。

【請求項 5】

X が、O 若しくは S を表す、請求項 1 に記載の化合物、立体異性体若しくはその立体異性体の混合物、又は薬学的に許容されるその付加塩。

50

【請求項 6】

Ar¹ が、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、アセトニトリル、及びアミノ - カルボニル (カルバモイル) からなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されているフェニルを表し、

Ar² が、アルキル、ハロ、トリフルオロメチル、及び / 又はシアノで、1 回若しくは 2 回置換されているアセトアミド、フェニル、イソキサゾリル、又はピリジニルを表す、請求項 1 に記載の化合物、立体異性体若しくはその立体異性体の混合物、又は薬学的に許容されるその付加塩。

【請求項 7】

Ar¹ が、ピリジニル基を表し、

Ar² が、フェニル、フラニル、チエニル、又はピリジニルを表し、そのフェニル、フラニル、チエニル、及びピリジニル基は、アルキル、ニトロ、及び / 又はシアノで、1 回若しくは 2 回、場合により置換されている、請求項 1 に記載の化合物、立体異性体若しくはその立体異性体の混合物、又は薬学的に許容されるその付加塩。

10

【請求項 8】

Ar¹ が、ハロで場合により置換されているピリダジニル基を表し、

Ar² が、フラニル基を表す、請求項 1 に記載の化合物、立体異性体若しくはその立体異性体の混合物、又は薬学的に許容されるその付加塩。

【請求項 9】

Ar¹ が、ピラジニル基を表し、

Ar² が、フラニル基を表す、請求項 1 に記載の化合物、立体異性体若しくはその立体異性体の混合物、又は薬学的に許容されるその付加塩。

20

【請求項 10】

以下の請求項 1 に記載の化合物、

2 - (5 - フラン - 2 - イル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イルスルファニル) - ピラジン;

3 - (5 - ベンジルスルファニル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン;

3 - クロロ - 6 - (5 - フラン - 2 - イル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イルスルファニル) - ピリダジン;

30

N - (5 - フェニルメタンスルホニル - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - アセトアミド;

3 - [5 - (5 - ニトロ - フラン - 2 - イル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - ピリジン;

3 - [5 - (3 - ニトロ - フェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - ピリジン;

3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル;

5 - [5 - (3 - シアノ - フェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - ベンゾニトリル;

40

5 - [5 - (3 - シアノ - フェニル) - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル] - ベンゾニトリル;

5 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン;

3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル;

5 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - チオフェン - 2 - カルボニトリル;

2 - メチル - 4 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル;

50

2 - メチル - 5 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

[3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェニル] - アセトニトリル ;

5 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル) - チオフエン - 2 - カルボニトリル ;

4 - クロロ - 2 - [5 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - フェノール ;

4 - クロロ - 2 - [5 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル] - フェノール ;

3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンズアミド ;

2 - (5 - クロロ - 2 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 5 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール ;

3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

3 - (5 - { 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

(3 - [5 - { 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - フェニル) - アセトニトリル ;

3 - (5 - { 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

(3 - { 5 - [6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル] - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル } - フェニル) - アセトニトリル ;

3 - (5 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;

3 - (5 - [5 - ニトロ - チオフエン - 2 - イル] - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;

3 - (5 - { 5 - ニトロ - チオフエン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;

3 - (5 - { 5 - ブロモ - フラン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] - オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;

3 - (5 - { フラン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;

3 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;

3 - (5 - { 2 - ブロモ - チアゾール - 4 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;

3 - (5 - フラン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;

5 - (5 - { 5 - ブロモ - チオフエン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - クロロ - ピリジン ;

5 - (5 - { 5 - ブロモ - チオフエン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロ - ピリジン ;

4 - (5 - { 2 , 6 - ジフルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

4 - (5 - { 2 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

3 - (5 - { 2 , 6 - ジフルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

10

20

30

40

50

3 - (5 - { 1 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

3 - (5 - { 4 - クロロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロ - ピリジン ;

3 - (5 - { 4 - クロロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン ;

3 - (5 - { 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロ - ピリジン ;

3 - (5 - { 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

2 , 3 , 6 - トリフルオロ - 5 - (5 - { 3 - フルオロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;

2 , 5 - ジフルオロ - 3 - (5 - { 3 - フルオロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;

3 - (5 - { 4 - クロロフェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 , 5 , ジフルオロピリジン ;

4 - (5 - { 2 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

2 - (3 - ブロモ - 4 - メチル - フェニル) - 5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール ;

4 - (5 - { 3 - ブロモ - 4 - メチル - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

2 - (3 - ブロモ - 4 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール ;

3 - (5 - { 3 - ブロモ - 4 - メチル - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

4 - (5 - { 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

2 - フルオロ - 3 - (- { 3 - フルオロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] - オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;

3 - (5 - { 4 - クロロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロ - ピリジン ;

4 - (5 - { 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

5 - (5 - { 4 - クロロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロ - ピリジン ;

2 - フルオロ - 5 - (5 - { 3 - フルオロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;

(3 - { 5 - [2 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 3 - イル] - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル } - フェニル) - アセトニトリル ;

2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール ;

3 - (5 - { 6 - メチル - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

3 - (5 - ピリミジン - 5 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

5 - (5 - { 3 - フルオロフェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリミジン ;

3 - (5 - { 2 , 3 - ジヒドロベンゾ - [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;

10

20

30

40

50

3 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ; 又は

2 - フルオロ - 3 - (5 - フラン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;

立体異性体若しくはその立体異性体の混合物、又は薬学的に許容されるその付加塩。

【請求項 1 1】

少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体若しくは希釈剤とともに、治療有効量の請求項 1 から 1 0 までのいずれか一項に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその付加塩を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

医薬として使用するための、請求項 1 から 1 0 までのいずれか一項に記載の化合物、若しくは薬学的に許容されるその付加塩又はそのプロドラッグ。

【請求項 1 3】

ヒトを含む哺乳類の、コリン作動性受容体の調節に反応する疾患、障害、若しくは症状の治療、予防、又は緩和のための医薬組成物 / 医薬の製造のための請求項 1 から 1 0 までのいずれか一項に記載の化合物、若しくは薬学的に許容されるその付加塩の使用。

【請求項 1 4】

疾患、障害、若しくは症状が認知障害、学習障害、記憶の欠如及び記憶障害、ダウン症候群、アルツハイマー病、注意障害、注意欠陥多動性障害 (A D H D)、トゥレット症候群、精神病、うつ病、双極性障害、躁病、躁うつ病、統合失調症、統合失調症に係る認知若しくは注意障害、強迫性障害 (O C D)、パニック障害、神経性食欲不振症、過食症及び肥満等の摂食障害、ナルコレプシー、侵害受容、A I D S 認知症、老年性認知症、自閉症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、不安神経症、非 O C D 不安障害、けいれん性疾患、けいれん、てんかん、神経変性障害、一過性無酸素症、誘発性神経変性症、ニューロパシー、糖尿病性ニューロパシー、末梢失読症、遅発性ジスキネジア、運動過剰症、疼痛、軽度、中等度若しくは重度の疼痛、急性、慢性若しくは反復性の疼痛、片頭痛に起因する疼痛、術後疼痛、幻肢痛、炎症性疼痛、ニューロパシー疼痛、慢性頭痛、中心性疼痛、糖尿病性ニューロパシーに係る、治療後神経痛に係る、若しくは末梢神経損傷に係る疼痛、過食症、外傷後症候群、対人恐怖症、睡眠障害、偽認知症、ガンサー症候群、月経前症候群、遅発性黄体期症候群、慢性疲労症候群、無言症、抜毛癖、時差ぼけ、不整脈、平滑筋収縮、狭心症、早産、下痢、喘息、遅発性ジスキネジア、運動過剰症、早漏、勃起困難、高血圧症、炎症性疾患、炎症性皮膚疾患、にきび、酒さ、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、下痢、又は、タバコ等のニコチン含有製品、ヘロイン、コカイン及びモルヒネ等のオピオイド、カナビス、ベンゾジアゼピン及びベンゾジアゼピン様薬物並びにアルコールを含む常習性薬物の乱用傾向及び使用停止に起因する離脱症状である請求項 1 3 に記載の使用。

【請求項 1 5】

治療有効量の請求項 1 から 1 0 までのいずれか一項に記載の化合物を、それを必要とするような動物生体へ投与するステップを含む、コリン作動性受容体の調節に反応するヒトを含む動物生体の疾患、障害、症状の治療、予防、又は緩和の方法。

【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受容体調節物質であることが発見されているオキサジアゾール及びチアジアゾール誘導体に関する。本発明の化合物は、それらの薬理学的プロファイルにより、中枢神経系 (C N S)、末梢神経系 (P N S) のコリン作動系に係る疾患又は障害、平滑筋収縮に係る疾患又は障害、内分泌疾患又は障害、神経変性に係る疾患又は障害、炎症に係る疾患又は障害、疼痛、及び化学物質乱用の停止により生じる離脱症状等の多様な疾患又は障害の治療に有用であり得る。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

内因性コリン作動性神経伝達物質であるアセチルコリンは、2つのタイプのコリン作動性受容体、即ち、ムスカリン性アセチルコリン受容体 (mAChR) 及びニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) を介してその生物学的作用を発揮する。

【 0 0 0 3 】

ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) は、五量体リガンド作用性受容体であり、中枢神経系 (CNS) 及び末梢神経系 (PNS) 全体に広く分布している。少なくとも12種のサブユニットタンパク質、即ち、2 ~ 10及び2 ~ 4が、神経組織内で確認されている。これらのサブユニットは、多様な受容体サブタイプの原因であるホモマー及びヘテロマーの多様な組合せを提供する。例えば、脳組織内のニコチンへの高い親和性での結合を担う主要な受容体は、組成 4 2を有するが、一方で、受容体の別の大きな群は、ホモマー 7を含む。

10

【 0 0 0 4 】

いくつかのCNS障害においてnAChRが果たす重要な役割が発見されたことにより、これらの膜タンパク質及びそれらの機能を調節することができるリガンドに対する注意が喚起されている。多数のレベルでの異なるサブタイプの存在は、この受容体の生理学的役割の理解を複雑化させているが、同時に、この種の受容体の薬理学的特性決定を向上させ、その調整物質の可能性のある治療上の使用をより安全にするため、選択的化合物を発見する努力を強化している。

20

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 5 】

オキサジアゾール誘導体は、例えば植物成長調整剤としての使用 (例えば米国特許番号第3,947,263号参照)、除草剤としての使用 (例えば米国特許番号第3,964,896号参照)、及び殺虫剤としての使用 (例えばWO 98/57969参照) について記載されている。しかし、本発明のオキサジアゾール及びチアジアゾール誘導体は全く記載されておらず、ニコチン性受容体の調節物質としてのそれらの活性は間違いなく全く示唆されていない。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

本発明は、ニコチン性受容体の供給調節物質を対象とし、その調節物質はニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) に関係する疾患又は障害の治療に有用である。

30

【 0 0 0 7 】

本発明の化合物は、それらの薬理学的プロファイルにより、中枢神経系 (CNS)、末梢神経系 (PNS) のコリン作動系に関係する疾患又は障害、平滑筋収縮に関係する疾患又は障害、内分泌疾患又は障害、神経変性に関係する疾患又は障害、炎症に関係する疾患又は障害、疼痛、並びに化学物質、特にニコチンの乱用傾向及び乱用の停止により生じる離脱症状等の多様な疾患又は障害の治療に有用であり得る。

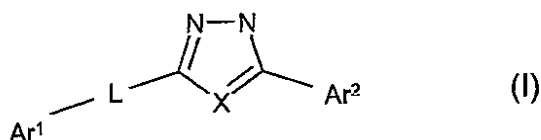
【 0 0 0 8 】

本発明の化合物はまた、様々な診断方法における診断ツール又はモニタリング剤として、特にin vivo受容体画像検査 (神経画像検査) のために有用であり得、これらの化合物は、標識した形態又は非標識の形態で使用されてよい。

40

【 0 0 0 9 】

第1の態様において、本発明は、式Iのオキサジアゾール又はチアジアゾール誘導体、
【化1】



50

その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、N - オキシド、プロドラッグ、又は薬学的に許容されるその付加塩を提供する

[式中、

Ar^1 は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、又はピラジニル基を表し、そのフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニル基は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、アセトニトリル、アミノ - カルボニル (カルバモイル)、及びメチレンジオキシからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されてよく、

Ar^2 は、アルキル - カルボニル - アミノ (アセトアミド)、又はフェニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル若しくはピリジニル基を表し、そのフェニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、及びピリジニル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されてよく、

L は、不在 (即ち、単一共有結合を表す) であっても存在していてもよく、存在する場合、 CH_2 、 CH_2CH_2 、S、S - CH_2 、O、O - CH_2 、 SO_2 、及び SO_2CH_2 から選択される連結基を表し、

X は、O 又は S を表す]。

【0010】

第 2 の態様において、本発明は、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体又は希釈剤とともに、治療有効量の本発明のオキサジアゾール誘導体又は薬学的に許容されるその付加塩を含む医薬組成物を提供する。

【0011】

別の態様から見ると、本発明は、ヒトを含む哺乳類のコリン作動性受容体の調節に応答する疾患又は障害又は症状の治療、予防、又は緩和のための医薬組成物 / 医薬の製造のための、本発明のオキサジアゾール誘導体又は薬学的に許容されるその付加塩の使用に関する。

【0012】

さらに別の態様において、本発明は、ヒトを含む動物生体のコリン作動性受容体の調節に応答する疾患、障害、若しくは症状の治療、予防、又は緩和のための方法を提供し、その方法は、それを必要とする動物生体に、治療有効量の本発明のオキサジアゾール誘導体を投与するステップを含む。

【0013】

本発明の他の目的は、以下の詳細な説明及び実施例から、当業者にとっては明らかである。

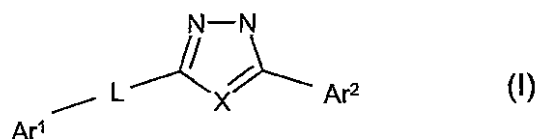
【発明を実施するための形態】

【0014】

オキサジアゾール誘導体

第 1 の態様において、本発明は、式 I のオキサジアゾール又はチアジアゾール誘導体、

【化 2】



その任意の異性体、若しくはその異性体の任意の混合物、N - オキシド、プロドラッグ、又は薬学的に許容されるその付加塩を提供する

[式中、

Ar^1 は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、又はピラジニル基を

10

20

30

40

50

表し、そのフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニル基は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、アセトニトリル、アミノ - カルボニル (カルバモイル)、及びメチレンジオキシからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されていてよく、

Ar^2 は、アルキル - カルボニル - アミノ (アセトアミド)、又はフェニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル若しくはピリジニル基を表し、そのフェニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、及びピリジニル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回任意に置換されていてよく、

L は、不在 (即ち、単一共有結合を表す) であっても存在していてもよく、存在する場合、 CH_2 、 CH_2CH_2 、S、S - CH_2 、O、O - CH_2 、 SO_2 、及び SO_2CH_2 から選択される連結基を表し、

X は、O 又は S を表す] が、

ただし、その化合物は以下のものではない

N - (5 - ベンジルスルファニル - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - アセトアミド、

3 - (5 - (5 - ニトロ - フラン - 2 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリジン、

3 - (5 - (3 - ニトロ - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリジン、及び

2 - アセトアミド - 5 - ベンジルチオ - [1, 3, 4] チアジアゾール]。

【0015】

好ましい実施形態において、本発明の化合物は式 I によって表され、式中、 Ar^1 はフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、又はピラジニル基を表し、そのフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニル基は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、アセトニトリル、アミノ - カルボニル (カルバモイル)、及びメチレンジオキシからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されてよい。

【0016】

より好ましい実施形態において、 Ar^1 はフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、又はピラジニル基を表し、そのフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニル基は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、アセトニトリル、アミノ - カルボニル (カルバモイル)、及びメチレンジオキシからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されていてよい。

【0017】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 はピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、又はピラジニル基を表し、そのピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びピラジニル基は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、アセトニトリル、アミノ - カルボニル (カルバモイル)、及びメチレンジオキシからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されていてよい。

【0018】

さらに好ましい実施形態において、 Ar^1 はピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、又はピラジニル基を表し、そのフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニル基は、アルキル、特にメチル、及びハロ、特にフルオロ又はクロロからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されていてよい。

【0019】

別のより好ましい実施形態において、 Ar^1 はフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、又はピラジニル基を表し、そのフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、及びピラジニル基は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、アセトニトリル、及びアミノ - カルボニル (カルバモイル) からなる群から選

10

20

30

40

50

択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されていてよい。

【0020】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 はフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、又はピラジニル基を表し、そのフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、及びピラジニル基は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、アセトニトリル、及びアミノ - カルボニル (カルバモイル) からなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されていてよい。

【0021】

さらに好ましい実施形態において、 Ar^1 は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、アセトニトリル、アミノ - カルボニル (カルバモイル)、及びメチレンジオキシからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されているフェニルを表す。

10

【0022】

また好ましい実施形態において、 Ar^1 は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、アセトニトリル、及びアミノ - カルボニル (カルバモイル) からなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されているフェニルを表す。

【0023】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、ニトロ、シアノ、アセトニトリル、又はアミノ - カルボニル (カルバモイル) で場合により置換されているフェニルを表す。

【0024】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、アルキル、ヒドロキシ、ハロ、及びシアノからなる群から選択される置換基で 2 回場合により置換されているフェニルを表す。

20

【0025】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、アルコキシ及びハロからなる群から選択される置換基で 3 回場合により置換されているフェニルを表す。

【0026】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、フェニル、3 - フルオロ - フェニル、3 - ニトロ - フェニル、3 - シアノ - フェニル、4 - クロロ - フェニル、4 - シアノ - フェニル、4 - シアノ - 3 - アルキル - フェニル、3 - シアノ - 4 - アルキル - フェニル、3 - アセトニトリル - フェニル、5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル、5 - トリフルオロメチル - 2 - クロロ - フェニル、3 - カルバモイル - フェニル、4, 6 - ジメトキシ - 3 - クロロ - フェニル、又は 3, 4 - エチレンジオキシ - フェニルを表す。

30

【0027】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、フェニル、3 - ニトロ - フェニル、3 - シアノ - フェニル、4 - シアノ - 3 - アルキル - フェニル、3 - シアノ - 4 - アルキル - フェニル、3 - アセトニトリル - フェニル、5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル、5 - トリフルオロメチル - 2 - クロロ - フェニル、3 - カルバモイル - フェニル、4, 6 - ジメトキシ - 3 - クロロ - フェニル、ピリジン - 3 - イル、ピリダジン - 3 - イル、6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イル、又はピラジン - 2 - イルを表す。

40

【0028】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、フェニル基を表す。

【0029】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、アルキル、特にメチル、及び / 又はハロ、特にフルオロ又はクロロで、1 回又は複数回、場合により置換されているピリジニル基、特にピリジン - 3 - イルを表す。

【0030】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、ピリジン - 3 - イル、6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、6 - メチル - ピリジン - 3 - イル、2, 5 - ジフルオロ - ピリジン - 3 - イル、

50

2, 6 - ジフルオロ - ピリジン - 3 - イル、又は 2, 5, 6 - トリフルオロ - ピリジン - 3 - イルを表す。

【0031】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、ピリジニル基、特にピリジン - 3 - イルを表す。

【0032】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、又は 6 - メチル - ピリジン - 3 - イルを表す。

【0033】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、2, 5 - ジフルオロ - ピリジン - 3 - イル、2, 6 - ジフルオロ - ピリジン - 3 - イル、又は 2, 5, 6 - トリフルオロ - ピリジン - 3 - イルを表す。

【0034】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、ハロ、特にクロロで場合により置換されているピリダジニル基、特にピリダジン - 3 - イルを表す。

【0035】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イルを表す。

【0036】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、ピリミジニル基、特にピリミジン - 5 - イルを表す。

【0037】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、ピラジニル基、特にピリダジン - 3 - イルを表す。

【0038】

別のより好ましい実施形態において、本発明の化合物は式 I によって表され、式中、 Ar^2 は、アルキル - カルボニル - アミノ (アセトアミド)、又はフェニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル若しくはピリジニル基を表し、そのフェニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、及びピリジニル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されていてよい。

【0039】

より好ましい実施形態において、 Ar^2 は、アルキル - カルボニル - アミノ (アセトアミド)、又はフェニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル若しくはピリジニル基を表し、そのフェニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル及びピリジニル基は、アルキル、特にメチル、ハロ、特にフルオロ、クロロ若しくはブロモ、ハロアルキル、特にトリフルオロメチル、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されていてよい。

【0040】

別のより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、フェニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、又はピリジニル基を表し、そのフェニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、及びピリジニル基は、アルキル、特にメチル、ハロ、特にフルオロ、クロロ若しくはブロモ、ハロアルキル、特にトリフルオロメチル、ニトロ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合により置換されていてよい。

【0041】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、アルキル - カルボニル - アミノ (アセトアミド)、又はフェニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル若しくはピリジニル基を表し、そのフェニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、及びピリジニル基

10

20

30

40

50

は、アルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される置換基で1回又は複数回場合により置換されていてよい。

【0042】

さらにもっと好ましい実施形態において、 Ar^2 は、アルキル - カルボニル - アミノを表す。

【0043】

またより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、アセトアミドを表す。

【0044】

別のより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、フェニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、又はピリジニル基を表し、そのフェニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、及びピリジニル基は、アルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される置換基で1回又は複数回場合により置換されていてよい。

10

【0045】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、アルキル、ハロ、トリフルオロメチル、ニトロ、及びシアノからなる群から選択される置換基で、1回若しくは2回、場合により置換されているフェニルを表す。

【0046】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、アセトアミド、フェニル、3 - シアノ - フェニル、5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル、5 - トリフルオロメチル - 2 - クロロ - フェニル、イソオキサゾリル、5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル、若しくはピリジニルを表す。

20

【0047】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、フェニル、3 - シアノ - フェニル、5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル、5 - トリフルオロメチル - 2 - クロロ - フェニル、イソオキサゾリル、5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル、又はピリジニルを表す。

【0048】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、3 - シアノ - フェニル、4 - メチル - 3 - プロモ - フェニル、5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル、5 - トリフルオロメチル - 2 - クロロ - フェニル、5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル、又はピリジニルを表す。

30

【0049】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、ニトロ、シアノ、又はハロ、特にフルオロ若しくはプロモで場合により置換されているフラニル又はチエニルを表す。

【0050】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、ニトロ又はシアノで、場合により置換されているフラニル又はチエニルを表す。

【0051】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、フラニル、5 - ニトロ - フラン - 2 - イル、5 - ニトロ - フラン - 2 - イル、5 - フルオロ - フラン - 2 - イル、5 - クロロ - フラン - 2 - イル、又は5 - プロモ - フラン - 2 - イルを表す。

40

【0052】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、チエニル、5 - シアノ - チエン - 2 - イル、5 - ニトロ - チエン - 2 - イル、又は5 - プロモ - チエン - 2 - イルを表す。

【0053】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、フラニル、特にフラン - 2 - イル若しくはフラン - 3 - イル、又はチエニル特にチエン - 2 - イルを表す。

【0054】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、アルキル、特にメチルで、任意に置

50

換されているイソオキサゾール、特にイソオキサゾール - 3 - イル又はイソオキサゾール - 5 - イルを表す。

【 0 0 5 5 】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、イソオキサゾール - 3 - イル、イソオキサゾール - 5 - イル、又は 5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イルを表す。

【 0 0 5 6 】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、ハロ、特にフルオロ又はクロロで、1 回又は複数回、場合により置換されているピリジニル、特にピリジン - 3 - イルを表す。

【 0 0 5 7 】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、ピリジン - 3 - イル、6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、6 - メチル - ピリジン - 3 - イル、2 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 3 - イル、2 , 6 - ジフルオロ - ピリジン - 3 - イル、又は 2 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 3 - イルを表す。

【 0 0 5 8 】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、ハロ、特にプロモで、場合により置換されているチアゾリル、特にチアゾール - 4 - イルを表す。

【 0 0 5 9 】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、ピリジニル、特にピリジン - 3 - イルを表す。

【 0 0 6 0 】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、アセトアミド、フェニル、3 - ニトロ - フェニル、3 - シアノ - フェニル、5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル、5 - トリフルオロメチル - 2 - クロロ - フェニル、4 - シアノ - 3 - メチル - フェニル、3 - シアノ - 4 - メチル - フェニル、3 - アセトニトリル - フェニル、3 - カルバモイル - フェニル、フラン - 2 - イル、5 - ニトロ - フラン - 2 - イル、チエン - 2 - イル、5 - シアノ - チエン - 2 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル、又はピリジン - 3 - イルを表す。

【 0 0 6 1 】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、フェニル、3 - ニトロ - フェニル、3 - シアノ - フェニル、5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル、5 - トリフルオロメチル - 2 - クロロ - フェニル、4 - シアノ - 3 - メチル - フェニル、3 - シアノ - 4 - メチル - フェニル、3 - アセトニトリル - フェニル、3 - カルバモイル - フェニル、フラン - 2 - イル、5 - ニトロ - フラン - 2 - イル、チエン - 2 - イル、5 - シアノ - チエン - 2 - イル、イソオキサゾール - 3 - イル、5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル、又はピリジン - 3 - イルを表す。

【 0 0 6 2 】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^2 は、ピリミジニル、特にピリミジン - 5 - イルを表す。

【 0 0 6 3 】

第 3 の好ましい実施形態において、本発明の化合物は式 I によって表され、式中、 L_1 は、不在（即ち、単一共有結合を表す）であっても存在していてもよく、存在する場合、 CH_2 、 CH_2CH_2 、S、S - CH_2 、O、O - CH_2 、 SO_2 、及び SO_2CH_2 から選択される連結基を表す。

【 0 0 6 4 】

より好ましい実施形態において、 L_1 は、不在（即ち、単一共有結合を表す）である。

【 0 0 6 5 】

別のより好ましい実施形態において、 L_1 は、存在し、 CH_2 、 CH_2CH_2 、S、S - CH_2 、O、O - CH_2 、 SO_2 、及び SO_2CH_2 から選択される連結基を表す。

10

20

30

40

50

【0066】

さらにより好ましい実施形態において、 L_1 は、存在し、 S 、 $S-CH_2$ 、及び SO_2CH_2 から選択される連結基を表す。

【0067】

さらにもっと好ましい実施形態において、 L_1 は、 S を表す。

【0068】

さらにより好ましい実施形態において、 L_1 は、 $S-CH_2$ を表す。

【0069】

さらにより好ましい実施形態において、 L_1 は、 SO_2CH_2 を表す。

【0070】

第4の好ましい実施形態において、本発明の化合物は式Iによって表され、式中、 X は、 O 又は S を表す。

10

【0071】

より好ましい実施形態において、 X は、 O を表す。

【0072】

別のより好ましい実施形態において、 X は、 S を表す。

【0073】

第5の好ましい実施形態において、本発明の化合物は式Iによって表され、式中、 Ar^1 は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、アセトニトリル、及びアミノ-カルボニル(カルバモイル)からなる群から選択される置換基で1回又は複数回場合により置換されているフェニルを表し、 Ar^2 は、アルキル、ハロ、トリフルオロメチル、及び/又はシアノで、1回若しくは2回、置換されているアセトアミド、フェニル、イソオキサゾリル、又はピリジニルを表す。

20

【0074】

より好ましい実施形態において、 Ar^1 は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、アセトニトリル、及びアミノ-カルボニル(カルバモイル)からなる群から選択される置換基で1回又は複数回場合により置換されているフェニルを表し、 Ar^2 は、アルキル、ハロ、トリフルオロメチル、及び/又はシアノで、1回若しくは2回、置換されているフェニル、イソオキサゾリル、又はピリジニルを表す。

30

【0075】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、フェニル、3-ニトロ-フェニル、3-シアノ-フェニル、4-シアノ-3-アルキル-フェニル、3-シアノ-4-アルキル-フェニル、3-アセトニトリル-フェニル、5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル、5-トリフルオロメチル-2-クロロ-フェニル、3-カルバモイル-フェニル、又は4,6-ジメトキシ-3-クロロ-フェニルを表し、 Ar^2 は、アセトアミド、フェニル、3-シアノ-フェニル、5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル、5-トリフルオロメチル-2-クロロ-フェニル、イソオキサゾリル、5-メチル-イソオキサゾール-3-イル、又はピリジニルを表す。

【0076】

さらにもっと好ましい実施形態において、 Ar^1 は、フェニル、3-ニトロ-フェニル、3-シアノ-フェニル、4-シアノ-3-アルキル-フェニル、3-シアノ-4-アルキル-フェニル、3-アセトニトリル-フェニル、5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル、5-トリフルオロメチル-2-クロロ-フェニル、3-カルバモイル-フェニル、又は4,6-ジメトキシ-3-クロロ-フェニルを表し、 Ar^2 は、フェニル、3-シアノ-フェニル、5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル、5-トリフルオロメチル-2-クロロ-フェニル、イソオキサゾリル、5-メチル-イソオキサゾール-3-イル、又はピリジニルを表す。

40

【0077】

第6の好ましい実施形態において、本発明の化合物は式Iによって表され、式中、 Ar^1 は、ピリジニル基を表し、 Ar^2 は、フェニル、フラニル、チエニル、若しくはピリジ

50

ニルを表し、そのフェニル、フラニル、チエニル、及びピリジニルは、アルキル、ニトロ、及び/又はシアノで、1回若しくは2回、任意に置換されている。

【0078】

より好ましい実施形態において、 Ar^1 は、ピリジニル基を表し、 Ar^2 は、フェニル、3-ニトロ-フェニル、3-シアノ-フェニル、4-シアノ-3-メチル-フェニル、3-シアノ-4-メチル-フェニル、3-アセトニトリル-フェニル、3-カルバモイル-フェニル、フラニル、5-ニトロ-フラン-2-イル、チエニル、5-シアノ-チエン-2-イル、又はピリジニルを表す。

【0079】

さらにより好ましい実施形態において、 Ar^1 は、ピリジニル基を表し、 Ar^2 は、フェニル又はチエニルを表し、そのフェニル及びチエニルは、アルキル、ニトロ、及び/又はシアノで任意に置換されている。

10

【0080】

さらにもっと好ましい実施形態において、 Ar^1 は、ピリジン-3-イル基を表し、 Ar^2 は、フェニル又はチエニルを表し、そのフェニル又はチエニルは、シアノで置換されている。

【0081】

第7の好ましい実施形態において、本発明の化合物は式Iによって表され、式中、 Ar^1 は、ハロで場合により置換されているピリダジニル基を表し、 Ar^2 は、フラニル基を表す。

20

【0082】

より好ましい実施形態において、 Ar^1 は、6-クロロ-ピリダジン-3-イル基を表し、 Ar^2 は、フラン-2-イル基を表す。

【0083】

第8の好ましい実施形態において、本発明の化合物は式Iによって表され、式中、 Ar^1 は、ピラジニル基を表し、 Ar^2 は、フラニル基を表す。

【0084】

より好ましい実施形態において、 Ar^1 は、ピラジン-2-イル基を表し、 Ar^2 は、フラン-2-イル基を表す。

【0085】

最も好ましい実施形態において、本発明の化合物は以下の通りであり、

30

2-(5-フラン-2-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルスルファニル)-ピラジン；

3-(5-ベンジルスルファニル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン；

3-クロロ-6-(5-フラン-2-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルスルファニル)-ピリダジン；

N-(5-フェニルメタンスルホニル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-アセトアミド；

3-[5-(5-ニトロ-フラン-2-イル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-ピリジン；

40

3-[5-(3-ニトロ-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-ピリジン；

3-(5-ピリジン-3-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ベンゾニトリル；

5-[5-(3-シアノ-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-ベンゾニトリル；

5-[5-(3-シアノ-フェニル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-ベンゾニトリル；

50

5-(5-ピリジン-3-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリ

ジン；

3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル) - ベンゾ
ニトリル；

5 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - チオ
フェン - 2 - カルボニトリル；

2 - メチル - 4 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 -
イル) - ベンゾニトリル；

2 - メチル - 5 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 -
イル) - ベンゾニトリル；

[3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フ
ェニル] - アセトニトリル；

5 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル) - チオフ
ェン - 2 - カルボニトリル；

4 - クロロ - 2 - [5 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - [1 ,
3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - フェノール；

4 - クロロ - 2 - [5 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - [1 ,
3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル] - フェノール；

3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベン
ズアミド；

2 - (5 - クロロ - 2 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 5 - (5 - メチル - イソオキサ
ゾール - 3 - イル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール；

3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベン
ゾニトリル；

3 - (5 - { 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール -
2 - イル) - ベンゾニトリル；

(3 - [5 - { 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール
- 2 - イル] - フェニル) - アセトニトリル；

3 - (5 - { 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール
- 2 - イル) - ベンゾニトリル；

(3 - { 5 - [6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル] - [1 , 3 , 4] オキサジアゾー
ル - 2 - イル } - フェニル) - アセトニトリル；

3 - (5 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾー
ル - 2 - イル) - ピリジン；

3 - (5 - [5 - ニトロ - チオフェン - 2 - イル] - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール
- 2 - イル) - ピリジン；

3 - (5 - { 5 - ニトロ - チオフェン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール
- 2 - イル) - ピリジン；

3 - (5 - { 5 - ブロモ - フラン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] - オキサジアゾール -
2 - イル) - ピリジン；

3 - (5 - { フラン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピ
リジン；

3 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル
) - ピリジン；

3 - (5 - { 2 - ブロモ - チアゾール - 4 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール
- 2 - イル) - ピリジン；

3 - (5 - フラン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジ
ン；

5 - (5 - { 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール
- 2 - イル) - 2 - クロロ - ピリジン；

5 - (5 - { 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール

10

20

30

40

50

- 2 - イル) - 2 - フルオロ - ピリジン ;
- 4 - (5 - { 2 , 6 - ジフルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジア
ゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;
- 4 - (5 - { 2 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキ
サジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;
- 3 - (5 - { 2 , 6 - ジフルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジア
ゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;
- 3 - (5 - { 1 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキ
サジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;
- 3 - (5 - { 4 - クロロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) 10
- 2 , 6 - ジフルオロ - ピリジン ;
- 3 - (5 - { 4 - クロロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル)
- 2 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン ;
- 3 - (5 - { 5 - プロモ - チオフエン - 2 - イル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール
- 2 - イル) - 2 - フルオロ - ピリジン ;
- 3 - (5 - { 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール
- 2 - イル) - ベンゾニトリル ;
- 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - 5 - (5 - { 3 - フルオロ - フェニル } - [1 , 3 , 4]
- オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;
- 2 , 5 - ジフルオロ - 3 - (5 - { 3 - フルオロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサ 20
- ジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;
- 3 - (5 - { 4 - クロロフェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) -
- 2 , 5 , ジフルオロピリジン ;
- 4 - (5 - { 2 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジア
ゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;
- 2 - (3 - プロモ - 4 - メチル - フェニル) - 5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1 ,
- 3 , 4] オキサジアゾール ;
- 4 - (5 - { 3 - プロモ - 4 - メチル - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール
- 2 - イル) - ベンゾニトリル ;
- 2 - (3 - プロモ - 4 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - [1 30
- , 3 , 4] オキサジアゾール ;
- 3 - (5 - { 3 - プロモ - 4 - メチル - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール
- 2 - イル) - ベンゾニトリル ;
- 4 - (5 - { 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール
- 2 - イル) - ベンゾニトリル ;
- 2 - フルオロ - 3 - (- { 3 - フルオロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] - オキサジアゾ
- ール - 2 - イル) - ピリジン ;
- 3 - (5 - { 4 - クロロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル)
- 2 - フルオロ - ピリジン ;
- 4 - (5 - { 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] - 2 - イル) - ベ 40
- ンゾニトリル ;
- 5 - (5 - { 4 - クロロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル)
- 2 - フルオロ - ピリジン ;
- 2 - フルオロ - 5 - (5 - { 3 - フルオロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾ
- ール - 2 - イル) - ピリジン ;
- (3 - { 5 - [2 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 3 - イル] - [1 , 3 , 4] オ
- キサジアゾール - 2 - イル } - フェニル) - アセトニトリル ;
- 2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - [1 , 3 , 4]
- オキサジアゾール ;
- 3 - (5 - { 6 - メチル - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 50

2 - イル) - ベンゾニトリル ;

3 - (5 - ピリミジン - 5 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ;

5 - (5 - { 3 - フルオロフェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリミジン ;

3 - (5 - { 2 , 3 - ジヒドロベンゾ - [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;

3 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル ; 又は

2 - フルオロ - 3 - (5 - フラン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン ;

10

その任意の異性体、若しくは異性体の任意の混合物、若しくはその薬学的に許容される付加塩である。

【 0 0 8 6 】

本明細書中に記載されている 2 つ又はそれ以上の実施形態の任意の組合せは、本発明の範囲内であると考えられる。

【 0 0 8 7 】

置換基の定義

本発明の文脈において、アルキル基は、一価の飽和直鎖若しくは分枝炭化水素鎖を示す。炭化水素鎖は、好ましくは炭素原子 1 から 18 個までのもの (C_{1-18} - アルキル) を、さらに好ましくは、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、第三級ペンチル、ヘキシル及びイソヘキシルを含む、炭素原子 1 から 6 個までのもの (C_{1-6} - アルキル、低級アルキル) を含む。好ましい実施形態において、アルキルは、ブチル、イソブチル、第二ブチル、及び第三ブチルを含む C_{1-4} - アルキル基を表す。本発明の別の好ましい実施形態において、アルキルは C_{1-3} - アルキル基を表し、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。

20

【 0 0 8 8 】

本発明の文脈において、アルコキシ基は、「アルキル - O - 」基を示し、式中のアルキルは上記定義通りである。本発明の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。

30

【 0 0 8 9 】

本発明の文脈において、ハロは、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを表し、ハロアルキル基は、本明細書中で定義されている通りのアルキル基を示し、そのアルキル基は、ハロで 1 回又は複数回置換されている。したがって、トリハロメチル基は、例えば、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、及び同様のトリハロ置換メチル基を表す。本発明の好ましいハロアルキル基は、トリハロゲンメチル、好ましくは - CF_3 を含む。

【 0 0 9 0 】

本発明の文脈において、ハロアルコキシ基は、本明細書中で定義されている通りのアルコキシ基を示し、そのアルコキシ基は、ハロで 1 回又は複数回、置換されている。本発明の好ましいハロアルコキシ基は、トリハロゲンメトキシ、好ましくは - OCF_3 を含む。

40

【 0 0 9 1 】

薬学的に許容される塩

本発明のオキサジゾール誘導体は、意図した投与に適切な任意の形態で提供することができる。適切な形態には、本発明の化合物の薬学的 (即ち、生理学的) に許容される塩、及びブレドラッグ又はプロドラッグの形態が含まれる。

【 0 0 9 2 】

薬学的に許容される付加塩の例には、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、桂香酸塩、クエン酸塩、エンボン酸塩、エナント酸塩、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

50

タンスルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩誘導体、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 - スルホン酸塩等の無毒の無機及び有機酸付加塩を、制限なく含む。そのような塩は、当技術分野でよく知られ記載されている手順で形成することができる。

【 0 0 9 3 】

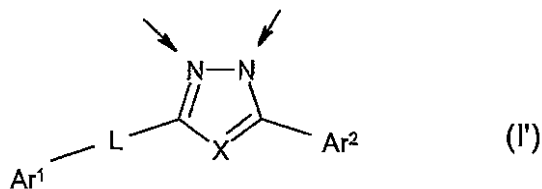
本発明の化合物の金属塩は、カルボキシ基を含む本発明の化合物のナトリウム塩等のアルカリ金属塩を含む。

【 0 0 9 4 】

本発明の文脈において、N - を含む化合物の「オニウム塩」も、薬学的に許容される塩として企図することができる。好ましい「オニウム塩」はアルキル - オニウム塩、シクロアルキル - オニウム塩、及びシクロアルキルアルキル - オニウム塩を含む。本発明の特に好ましいオニウム塩は、以下の式 I ' による N - 位置で生成されたオニウム塩を含む。

10

【化 3】



【 0 0 9 5 】

20

立体異性体

本発明の化合物は、鏡像体、ジアステレオマー、並びに幾何異性体（シストランズ異性体）を含む異なる立体異性体で存在してよいことは、当業者によって理解されるであろう。本発明は、全てのそのような立体異性体及びラセミ混合物を含むその任意の混合物を含む。

【 0 0 9 6 】

ラセミ体は、既知の方法及び技術によって、光学対掌体に分解することができる。（鏡像異性中間体を含む）鏡像異性化合物を分離する 1 つの方法は、光学活性アミンを使用し、分割したジアステレオマー塩を酸処理で遊離することによるものである。ラセミ体を光学対掌体に分割する別の方法は、光学活性なマトリックス上でのクロマトグラフィーに基づく。このように、本発明のラセミ化合物を、その光学対掌体に、例えば、D - 又は L - 酒石酸、マンデル酸、又はショウノウスルホン酸塩の分別結晶によって分割することができる。

30

【 0 0 9 7 】

光学異性体を分割するためのさらに別の方法が、当技術分野において知られている。そのような方法は、「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」、John Wiley 及び Sons、ニューヨーク（1981年）に、Jacques J、Collet A 及び Wilen S によって記載されている方法を含む。

【 0 0 9 8 】

40

光学活性化合物は、光学活性出発物質又は中間体から調製することもできる。

【 0 0 9 9 】

オキサジアゾール誘導体を生成する方法

本発明のオキサジアゾール誘導体は、化学合成のための従来の方法、例えば実施例に記載されている方法によって、調製することができる。本出願に記載されているプロセスのための出発物質は知られており、市販の化学物質から従来の方法によって容易に調製することができる。

【 0 1 0 0 】

また、本発明の 1 つの化合物を、従来の方法を用い、本発明の別の化合物に換えることができる。

50

【0101】

本明細書に記載されている反応の最終生成物は、従来の技術、例えば、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。

【0102】

生物活性

本発明は、ニコチン性受容体の供給調節物質を対象とし、その調節物質は、ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) に関係する疾患又は障害の治療に有用である。本発明の好ましい化合物は、ニコチン性アセチルコリン 4 2 受容体サブタイプの正のアロステリック調節を示す。

【0103】

本発明の化合物は、それらの薬理学的プロファイルにより、中枢神経系 (CNS)、末梢神経系 (PNS) のコリン作動系に関係する疾患又は障害、平滑筋収縮に関係する疾患又は障害、内分泌疾患又は障害、神経変性に関係する疾患又は障害、炎症に関係する疾患又は障害、疼痛、並びに化学物質、特にニコチンの乱用傾向及び乱用の停止に起因する離脱症状等の多様な疾患又は障害の治療に有用であり得る。

【0104】

好ましい実施形態において、疾患、障害、又は症状は、中枢神経系に関係する。

【0105】

本発明の化合物は、また、様々な診断方法における診断ツール又はモニタリング剤として、特に *in vivo* 受容体画像検査 (神経画像検査) のために有用であり得、それらは、標識した形態又は非標識の形態で使用されるであろう。

【0106】

別の好ましい実施形態において、その疾患、障害、又は症状は、認知障害、学習障害、記憶の欠如及び記憶障害、ダウン症候群、アルツハイマー病、注意障害、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、トゥレット症候群、精神病、うつ病、双極性障害、躁病、躁うつ病、統合失調症、統合失調症に関係する認知若しくは注意障害、強迫性障害 (OCD)、パニック障害、神経性食欲不振症、過食症及び肥満等の摂食障害、ナルコレプシー、侵害受容、AIDS 認知症、老年性認知症、自閉症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、不安神経症、非OCD不安障害、けいれん性疾患、けいれん、てんかん、神経変性障害、一過性無酸素症、誘発性神経変性症、ニューロパシー、糖尿病性ニューロパシー、末梢失読症、遅発性ジスキネジア、運動過剰症、疼痛、軽度の疼痛、中等度若しくは重度の疼痛、急性、慢性若しくは反復性の疼痛、片頭痛に起因する疼痛、術後疼痛、幻肢痛、炎症性疼痛、ニューロパシー疼痛、慢性頭痛、中心性疼痛、糖尿病性ニューロパシーに関係する、治療後神経痛に関係する、若しくは末梢神経損傷に関係する疼痛、過食症、外傷後症候群、対人恐怖症、睡眠障害、偽認知症、ガンサー症候群、月経前症候群、遅発性黄体期症候群、慢性疲労症候群、無言症、抜毛癖、時差ぼけ、不整脈、平滑筋収縮、狭心症、早産、下痢、喘息、遅発性ジスキネジア、運動過剰症、早漏、勃起困難、高血圧症、炎症性疾患、炎症性皮膚疾患、にきび、酒さ、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、下痢、又は、タバコ等のニコチン含有製品、ヘロイン、コカイン及びモルヒネ等のオピオイド、ベンゾジアゼピン及びベンゾジアゼピン様薬物、並びにアルコールを含む常習性薬物の乱用傾向及び使用停止に起因する離脱症状である。

【0107】

より好ましい実施形態において、本発明の化合物は、疼痛、軽度若しくは中等度若しくは重度の疼痛、急性、慢性若しくは反復性の疼痛、片頭痛に起因する疼痛、術後疼痛、幻肢痛、炎症性疼痛、ニューロパシー疼痛、慢性頭痛、中心性疼痛、糖尿病性ニューロパシーに関係する、治療後神経痛に関係する、若しくは末梢神経損傷に関係する疼痛の治療、予防、又は緩和のために使用される。

【0108】

別のより好ましい実施形態において、本発明の化合物は、平滑筋収縮、けいれん性疾患、狭心症、早産、けいれん、下痢、喘息、てんかん、遅発性ジスキネジア、運動過剰症、

10

20

30

40

50

早漏、又は勃起困難の治療、予防、又は緩和のために使用される。

【0109】

第3の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、神経変性障害、一過性無酸素症、又は誘発性神経変性症の治療、予防、又は緩和のために使用される。

【0110】

第4の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、炎症性疾患、炎症性皮膚疾患、にきび、酒さ、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、又は下痢の治療、予防、又は緩和のために使用される。

【0111】

第5の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、糖尿病性ニューロパシー、統合失調症、統合失調症に関する認知若しくは注意障害、又はうつ病の治療、予防、又は緩和のために使用される。

10

【0112】

第6の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、疼痛、特にニューロパシー疼痛、糖尿病性ニューロパシー、統合失調症及び統合失調症に関する認知若しくは注意障害、うつ病、並びに禁煙を援助するための治療、予防、又は緩和のために使用される。

【0113】

第7の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、常習性薬物、特にタバコ等のニコチン含有製品、ヘロイン、コカイン及びモルヒネ等のオピオイド、カナビス、ベンゾジアゼピン、ベンゾジアゼピン様薬物、並びにアルコールの乱用傾向及び使用停止に起因する離脱症状の治療のために使用される。

20

【0114】

第8の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、不安神経症、認知障害、学習障害、記憶の欠如及び記憶障害、ダウン症候群、アルツハイマー病、注意障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、精神病、うつ病、躁病、躁うつ病、統合失調症、強迫性障害（OCD）、パニック障害、神経性食欲不振症、過食症及び肥満等の摂食障害、ナルコレプシー、侵害受容、AIDS認知症、老年性認知症、末梢神経ニューロパシー、自閉症、失読症、遅発性ジスキネジア、運動過剰症、てんかん、過食症、外傷後症候群、対人恐怖症、睡眠障害、偽認知症、ガンサー症候群、月経前症候群、遅発性黄体期症候群、慢性疲労症候群、無言症、抜毛癖、並びに時差ぼけの治療のために使用される。

30

【0115】

第9の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、認知障害、精神病、統合失調症、及び/又は、うつ病の治療のために使用される。

【0116】

第10の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、けいれん性疾患、狭心症、早産、けいれん、下痢、喘息、てんかん、遅発性ジスキネジア、運動過剰症、早漏、及び勃起困難を含む平滑筋収縮に関する疾患、障害、若しくは症状の治療のために使用される。

【0117】

第11の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、甲状腺中毒症、褐色細胞腫、高血圧症、及び不整脈等の内分泌障害の治療のために使用される。

40

【0118】

第12の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、一過性無酸素症及び誘発性神経変性症を含む神経変性障害の治療のために使用される。

【0119】

第13の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、にきび及び酒さ等の炎症性皮膚疾患、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、並びに下痢等を含む炎症性疾患、障害、若しくは症状の治療のために使用される。

【0120】

50

第 14 の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、疼痛、軽度、中等度若しくは重度の疼痛、又は急性、慢性若しくは反復性の疼痛、片頭痛に起因する疼痛、術後疼痛、及び幻肢痛の治療のために使用される。疼痛は、特に、ニューロパシー疼痛、慢性頭痛、中心性疼痛、糖尿病性ニューロパシーに関係する、治療後神経痛に関係する又は末梢神経損傷に関係する疼痛であり得る。

【0121】

最後に、最も好ましい実施形態において、本発明の化合物は、うつ病、認知、認知症、肥満、又は乱用傾向及びニコチン中毒に起因する離脱症状に関係する治療のために有用であり得る。

【0122】

この文脈において、「治療」は、乱用傾向及び離脱症状及び禁酒の治療、予防、予防薬及び緩和、並びに常習性薬物の摂取を任意に減少させる結果になる治療を含む。

【0123】

別の態様において、本発明の化合物は、例えば、様々な組織内のニコチン受容体の識別及び局在診断のための診断薬として使用される。

【0124】

医薬組成物

別の態様において、本発明は、治療有効量の本発明のオキサジアゾール又はチアジアゾール誘導体を含む新規の医薬組成物を提供する。

【0125】

好ましい実施形態において、本発明の医薬組成物は、治療有効量の以下のものを含む。

N - (5 - ベンジルスルファニル - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - アセトアミド、

3 - (5 - (5 - ニトロ - フラン - 2 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリジン、

3 - (5 - (3 - ニトロ - フェニル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピリジン、又は、

2 - アセトアミド - 5 - ベンジルチオ - [1, 3, 4] チアジアゾール、

その任意の異性体、若しくは異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容されるその付加塩。

【0126】

治療に使用するための本発明の化合物は、粗化合物の形態で投与されるだろうが、一方、場合により、生理学的に許容される塩の形態で、1種又は複数の補助剤、賦形剤、担体、緩衝剤、希釈剤、及び/又は他の通常の薬学的助剤とともに医薬組成物に、活性成分を導入することが好ましい。

【0127】

好ましい実施形態において、本発明は、1種又は複数の薬学的に許容されるその担体、並びに、場合により、当技術分野において知られ使われている他の治療及び/又は予防成分とともに、本発明のオキサジアゾール誘導体、又はその薬学的に許容される塩若しくは誘導体を含む医薬組成物を提供する。担体は、製剤の他の成分と相溶性で、その受容者に害を与えないという意味で、「許容され」なければならない。

【0128】

本発明の医薬組成物は、所望の治療に適合する任意の便利な経路によって、投与されてよい。好ましい投与経路は、特に、錠剤、カプセル、糖衣錠、粉末、若しくは液体での経口投与、並びに、特に、皮膚、皮下、筋肉内、静脈内の注射による非経口投与を含む。本発明の医薬組成物は、所望の製剤に適した標準方法及び従来の技術を使用することによって、当業者により製造することができる。望まれる場合、活性成分を徐放するように適合させた組成物を使用することができる。

【0129】

好ましい実施形態において、本発明の医薬組成物が乱用傾向及びニコチン中毒に起因す

10

20

30

40

50

る離脱症状の患者を治療することが意図されている場合、ガム、パッチ、スプレー、吸入器、エアロゾル等の製剤が考えられる。

【0130】

製剤及び投与のための技術に関するさらなる詳細は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA)の最新版に見出すことができる。

【0131】

実際の用量は、治療する疾患の特性及び重症度に依り、医師の裁量の範囲内であり、所望の治療効果を得るため、本発明の特定の状況に対して、投薬量の滴定によって変えることができる。しかし、約0.1から約500mgまで、好ましくは、約1から約100mgまで、最も好ましくは、約1から約10mgまでの1回分の活性成分を含む医薬組成物が、治療処置に適することが、現在企図されている。

10

【0132】

活性成分は、1日につき1回又は数回、投与されてよい。場合によっては、 $0.1 \mu\text{g} / \text{kg i.v.}$ 及び $1 \mu\text{g} / \text{kg p.o.}$ の低用量で満足のいく結果が得られる。用量域の上限は、現在、約 $10 \text{mg} / \text{kg i.v.}$ 及び $100 \text{mg} / \text{kg p.o.}$ であると考えられる。好ましい域は、約 $0.1 \mu\text{g} / \text{kg}$ から約 $10 \text{mg} / \text{kg / 日 i.v.}$ まで、及び約 $1 \mu\text{g} / \text{kg}$ から約 $100 \text{mg} / \text{kg / 日 p.o.}$ までである。

【0133】

治療方法

20

本発明のオキサジアゾール誘導体は、貴重なニコチン及びモノアミン受容体調節物質であり、それ故、コリン作動性機能障害を含む一連の疾患、並びにnAChR調節物質の作用に応答する一連の障害の治療に有用である。

【0134】

別の態様において、本発明は、ヒトを含む動物生体の疾患又は障害又は症状の治療、予防、又は緩和のための方法を提供し、その疾患、障害、又は症状は、コリン作動性受容体、及び/又はモノアミン受容体の調節に応答し、その方法は、有効量の本発明のオキサジアゾール誘導体を、ヒトを含むそれを必要とする動物生体に投与することを含む。

【0135】

本発明の文脈において、「治療」という語は、治療、予防、予防薬、又は緩和を含み、「疾患」という語は、疾病、疾患、障害、及び問題の疾患に関係する症状を含む。

30

【0136】

本発明に従って考えられる好ましい適応症は、上記の通りである。

【0137】

適正な用量域は、通常通り、的確な投与方法、投与形態、投与が指示される適応症、投与対象及び投与対象の体重、さらには、担当の医師若しくは獣医の選択及び経験に拠って、1日に0.1から1000ミリグラムまで、1日に10から500ミリグラムまで、特に1日に30から100ミリグラムまでであることが、現在企図されている。

【0138】

場合によっては、 $0.005 \text{mg} / \text{kg i.v.}$ 及び $0.01 \text{mg} / \text{kg p.o.}$ という低用量で満足のいく結果が得られる。用量域の上限は、約 $10 \text{mg} / \text{kg i.v.}$ 及び $100 \text{mg} / \text{kg p.o.}$ である。好ましい域は、約0.001から約 $1 \text{mg} / \text{kg i.v.}$ まで、及び約0.1から約 $10 \text{mg} / \text{kg p.o.}$ までである。

40

【実施例】

【0139】

本発明は以下の実施例を参照することで、さらに例証され、それら実施例は、いかなる方法によっても、特許請求されている本発明の範囲を限定することを意図しない。

【0140】

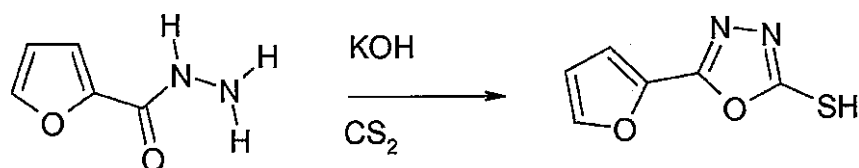
調製実施例

(実施例1)

50

5 - フラン - 2 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - チオール (中間体化合物)

【化 4】



10

水酸化カリウム 6 . 7 g (0 . 1 2 モル) をメタノール 1 2 5 m l に溶解し、3 0 分間、温度を 2 5 に維持しながら、2 - フラン酸ヒドラジド 1 3 . 7 g (0 . 1 1 モル) を加え、次いで、二硫化炭素 1 6 . 5 g (0 . 2 2 モル) を加えた。反応混合物を加熱還流し、8 時間攪拌し、次いで、油状物になるまで蒸発させた。残留物に水を加え、濃塩酸を $pH = 4$ まで加えた。沈殿物をろ過によって単離し、乾燥させた。収量 1 2 . 9 g (7 7 m m o l 、 7 0 %)。

【 0 1 4 1 】

これと同様に、以下の中間体化合物を作製した。

5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - チオール。

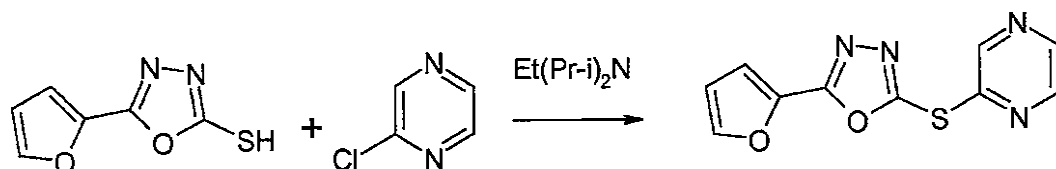
【 0 1 4 2 】

20

(実施例 2)

2 - (5 - フラン - 2 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イルスルファニル) - ピラジン (化合物 2 . 1)

【化 5】



30

5 - フラン - 2 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - チオール (1 . 8 g 、 1 1 m m o l e) を無水ジオキサン 5 0 m l に溶解し、その溶液に、クロロピラジン 1 . 3 g (1 1 m m o l e) 及びエチルジイソプロピルアミン 1 . 4 g (1 1 m m o l e) を加えた。反応混合物を 3 日間加熱還流し、油状物になるまで蒸発させた。その油状物に 1 N (a q .) 水酸化ナトリウムを加え、生成物をろ過によって単離し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。収量は 1 . 1 g (4 . 5 m m o l e 、 4 1 %) 、 $Mp . 9 2 \sim 9 3$ 。

【 0 1 4 3 】

これと同様に、以下の化合物を作製した。

40

3 - (5 - ベンジルスルファニル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン (化合物 2 . 2)

$Mp . 2 0 9 \sim 2 1 0$ 、及び

3 - クロロ - 6 - (5 - フラン - 2 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イルスルファニル) - ピリダジン (化合物 2 . 3)

$Mp . 1 3 2 \sim 1 3 3$ 。

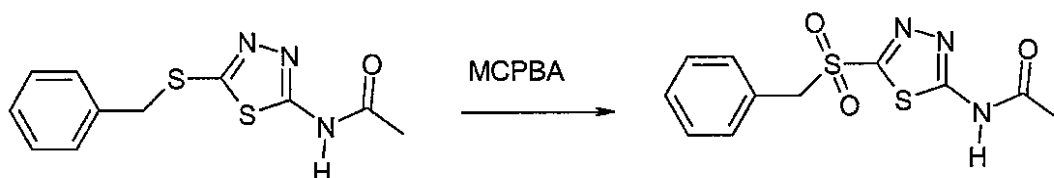
【 0 1 4 4 】

(実施例 3)

N - (5 - フェニルメタンスルホニル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - アセトアミド (化合物 3 . 1)

50

【化 6】



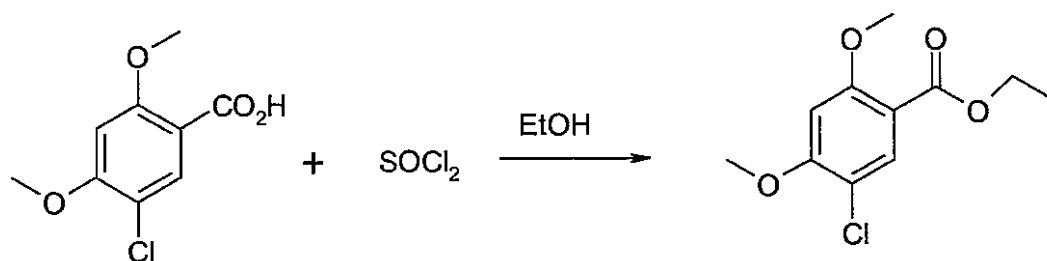
ジクロロメタン中の 2 - アセトアミド - 5 - ベンジルチオ - [1 , 3 , 4] チアジゾール (3 g 、 11 mmol) に、3 - クロロ過安息香酸 8.6 g (50 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 90 分間攪拌し、ろ過した。ろ液を油状物になるまで蒸発させた。その油状物を水で粉砕し、白色沈殿物を生成し、それをろ過によって単離し、その沈殿物を水で洗浄し乾燥させた。収量 2.6 g (8.7 mmol 、 79%) 、Mp . 245 ~ 248 。

【 0 1 4 5 】

(実施例 4)

5 - クロロ - 2 , 4 - ジメトキシ - 安息香酸エチルエステル (中間体化合物)

【化 7】



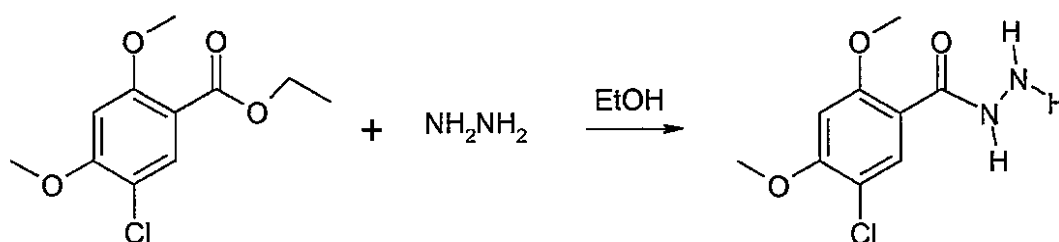
エタノール (99%) 50 ml 中の 5 - クロロ - 2 , 4 - ジメトキシ - 安息香酸 (1 g 、 4.6 mmol) に、塩化チオニル 1.7 g (14 mmol) を加えた。反応混合物を 90 で一晩攪拌し、油状物になるまで蒸発させた。残留物に水 100 ml 及び酢酸エチル 300 ml を加えた。有機相を 10% の重炭酸ナトリウム 100 ml で 2 回、及びブライン 100 ml で 2 回洗浄した。その有機相を乾燥し、蒸発乾固した。収量 1.1 g (4.5 mmol 、 98%) 。

【 0 1 4 6 】

(実施例 5)

2 - クロロ - 2 , 4 - ジメトキシ - 安息香酸ヒドラジド (中間体化合物)

【化 8】



エタノール (99%) 10 ml 中の 5 - クロロ - 2 , 4 - ジメトキシ - 安息香酸エチルエステル (1.1 g 、 4.4 mmol) を、ヒドラジン水和物 3.2 ml (66 mmol) に滴下で加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで、90 で一晩攪拌

した。その反応混合物を室温まで冷却し、水 100 ml 及び酢酸エチル 300 ml を加えた。水相を酢酸エチル 200 ml で 3 回抽出した。合せた有機相を 10 % の重炭酸ナトリウム 200 ml で 2 回、ブライン 200 ml で 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、油状物になるまで蒸発させ、それをジエチルエーテルで粉碎し、生成物をろ過によって単離した。0.72 g (3.1 mmole、70%)。

【0147】

これと同様に、以下の中間体化合物を作製した。

ニコチン酸ヒドラジド；

3 - シアノ安息香酸ヒドラジド；

3 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸ヒドラジド；

3 - シアノ安息香酸ヒドラジド；

3 - シアノメチル安息香酸ヒドラジド；

4 - シアノ安息香酸ヒドラジド；

4 - クロロ安息香酸ヒドラジド；

3 - フルオロ安息香酸ヒドラジド；

6 - メチルニコチン酸ヒドラジド。

10

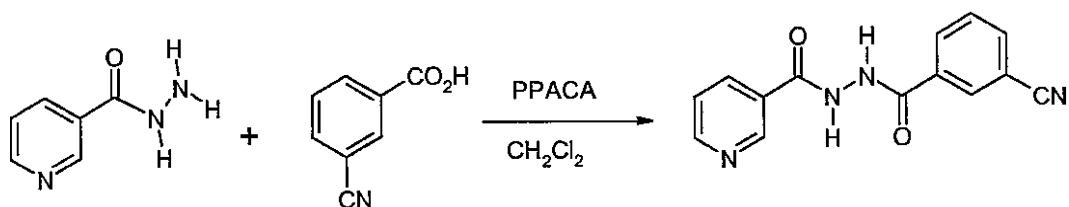
【0148】

(実施例 6)

3 - シアノ - 安息香酸 - N' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド (中間体化合物)

20

【化 9】



ジクロロメタン中の 3 - シアノ - 安息香酸 (3.8 g、25.5 mmole) 及びトリエチルアミン 10.7 ml (76.7 mmole)。その溶液を 0℃ まで冷却し、1 - プロパンホスホン酸環状無水物 22.8 ml (76.7 mmole) を加え、撹拌を 20 分間持続し、ニコチン酸ヒドラジドを加え、反応混合物を室温で一晩撹拌し、ブラインを加えた。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、油状物になるまで蒸発させた。生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。その生成物を次のステップでこのように使用した。収量 2.6 g (9.8 mmole、38%)。

30

【0149】

これと同様に、以下の中間体化合物を作製した。

ニコチン酸 N' - (5 - ニトロ - フラン - 2 - カルボニル) - ヒドラジド；

ニコチン酸 N' - (3 - ニトロ - ベンゾイル) - ヒドラジド；

40

ニコチン酸 N' - (3 - シアノ - ベンゾイル) - ヒドラジド；

3 - シアノ - 安息香酸 N' - (3 - シアノ - ベンゾイル) - ヒドラジド；

ニコチン酸 N' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド；

5 - シアノ - チオフェン - 2 - カルボン酸 N' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド；

4 - シアノ - 3 - メチル - 安息香酸 N' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド

；

3 - シアノ - 4 - メチル - 安息香酸 N' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド

；

3 - シアノメチル - 安息香酸 N' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド；

50

- 3 - [N ' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジノカルボニル] - ベンズアミド ;
- 5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - カルボン酸 N ' - (5 - クロロ - 2 , 4 - ジメトキシ - ベンゾイル) - ヒドラジド ;
- 4 - シアノ安息香酸 N ' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 3 - シアノ安息香酸 N ' - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 4 - シアノメチル安息香酸 N ' (6 - クロロピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 3 - シアノ安息香酸 N ' - (6 - フルオロピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 3 - シアノメチル安息香酸 N ' - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 N ' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 5 - ニトロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 N ' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 5 - クロロフラン - 2 - カルボン酸 N ' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 5 - ブロモフラン - 2 - カルボン酸 N ' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- フラン - 2 - カルボン酸 N ' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 N ' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 2 - ブロモチアゾール - 4 カルボン酸 N ' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- フラン - 3 - カルボン酸 N ' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 5 - ブロモチオフェン - 2 - カルボン酸 N ' - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 5 - ブロモチオフェン - 2 - カルボン酸 N ' - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 4 - シアノ安息香酸 N ' - (2 , 6 - ジフルオロピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 4 - シアノ安息香酸 N ' - (2 , 5 , 6 - トリフルオロピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 3 - シアノ安息香酸 N ' - (2 , 6 - ジフルオロピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 3 - シアノ安息香酸 N ' - (2 , 5 , 6 - トリフルオロピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 4 - クロロ安息香酸 N ' - (2 , 6 - ジフルオロピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 4 - クロロ安息香酸 N ' - (2 , 5 , 6 - トリフルオロピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 5 - ブロモチオフェン - カルボン酸 N ' - (2 - フルオロピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 3 - シアノ安息香酸 N ' - (2 - フルオロピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
- 3 - ブロモ - 4 - メチル安息香酸 n ' - (3 - シアノベンゾイル) - ヒドラジド ;
- 2 - フルオロニコチン酸 N ' - (4 - シアノベンゾイル) - ヒドラジド ;
- 2 - フルオロニコチン酸 N ' - (3 - フルオロベンゾイル) - ヒドラジド ;
- 2 - フルオロニコチン酸 N ' - (4 - クロロベンゾイル) - ヒドラジド ;
- 6 - フルオロニコチン酸 N ' - (4 - シアノベンゾイル) - ヒドラジド ;
- 6 - フルオロニコチン酸 N ' - (4 - クロロベンゾイル) - ヒドラジド ;

6 - フルオロニコチン酸 N' - (4 - フルオロベンゾイル) - ヒドラジド ;
 2 , 5 , 6 - トリフルオロニコチン酸 N' - (3 - シアノベンゾイル) - ヒドラジド ;
 イソオキサゾール - 5 - カルボン酸 N' - (2 - フルオロベンゾイル) - ヒドラジド ;
 3 - シアノ安息香酸 N' - (6 - メチルピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド ;
 3 - シアノ安息香酸 N' - (ピリミジン - 5 - カルボニル) - ヒドラジド。

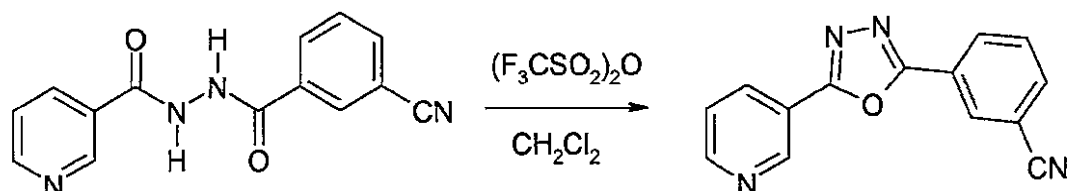
【 0 1 5 0 】

(実施例 7)

3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾ
 ニトリル (化合物 7 . 1)

【 化 1 0 】

10



窒素雰囲気下、ジクロロメタン 25 ml 及びピリジン 0.8 ml (9.5 mmol)
 中の 3 - シアノ - 安息香酸 - N' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド (1.2
 g、4.5 mmol) を - 10 °C まで冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 2
 . 8 g (9.9 mmol) を垂下で加えた。反応混合物を - 10 °C で 1 時間、次いで、
 0 °C で 1 時間、そして室温で一晩攪拌した。その反応混合物に 10 % (aq .) 重炭酸ナ
 トリウム 100 ml 及びジクロロメタン 100 ml を加えた。有機相をブライン 50 ml
 で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、油状物になるまで蒸発させた。粗生成物をカラム
 クロマトグラフィーによって精製した。収量 0.6 g (2.4 mmol、54 %)、M
 p . 170 ~ 174 °C。

20

【 0 1 5 1 】

これと同様に、以下の化合物を作製した。

3 - (5 - { 5 - ニトロ - フラン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 -
 イル) - ピリジン (化合物 7 . 2)

30

M p . 165 ~ 168 °C ;

3 - (5 - { 3 - ニトロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) -
 ピリジン (化合物 7 . 3)

M p . 178 ~ 180 °C ;

3 - (5 - { 3 - シアノ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) -
 ベンゾニトリル (化合物 7 . 4)

M p . 249 ~ 251 °C ;

3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジ
 ン (化合物 7 . 5)

40

M p . 181 ~ 186 °C ;

3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - チオフ
 エン - 2 - カルボニトリル (化合物 7 . 6)

M p . 218 ~ 234 °C ;

2 - メチル - 4 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イ
 ル) - ベンゾニトリル (化合物 7 . 7)

M p . 231 ~ 244 °C ;

2 - メチル - 5 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イ
 ル) - ベンゾニトリル (化合物 7 . 8)

M p . 152 ~ 167 °C ;

50

(3 - { 5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル } - フェニル) - アセトニトリル (化合物 7 . 9)	
M p . 2 3 1 ~ 2 3 8 ;	
3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - チオフエン - 2 - カルボニトリル (化合物 7 . 1 0)	
M p . 2 3 7 ~ 2 4 1 ;	
4 - クロロ - 2 - (5 - { 2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル } [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェノール (化合物 7 . 1 1)	
M p . 1 1 3 ~ 1 1 9 ;	
3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (化合物 7 . 1 2)	10
M p . 2 3 3 ~ 2 3 9 ;	
2 - (5 - クロロ - 2 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 5 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール (化合物 7 . 1 3)	
M p . 2 0 1 ~ 2 0 5 ;	
3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 7 . 1 4)	
M p . 2 2 9 ~ 2 3 8 ;	
3 - (5 - { 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 7 . 1 5)	20
M p . 2 0 7 ~ 2 0 9 ;	
(3 - [5 - { 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - フェニル) - アセトニトリル (化合物 7 . 1 6)	
M p . 1 7 5 ~ 1 8 0 ;	
3 - (5 - { 6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 7 . 1 7)	
M p . 1 9 8 ~ 2 0 7 ;	
(3 - { 5 - [6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル] - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル } - フェニル) - アセトニトリル (化合物 7 . 1 8)	
M p . 1 4 1 ~ 1 4 3 ;	30
3 - (5 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン (化合物 7 . 1 9)	
L C - E S I - H R M S [M + H] + : 2 6 8 . 0 7 1 3 D a . 計算値 2 6 8 . 0 7 2 2 1 7 D a , ずれ - 3 . 4 p p m ;	
3 - (5 - [5 - ニトロ - チオフエン - 2 - イル] - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン (化合物 7 . 2 0)	
L C - E S I - H R M S [M + H] + : 2 7 5 . 0 2 4 2 D a . 計算値 2 7 5 . 0 2 3 8 8 7 D a , ずれ 1 . 1 p p m ;	
3 - (5 - { 5 - ニトロ - チオフエン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン (化合物 7 . 2 1)	40
L C - E S I - H R M S [M + H] + : 2 4 8 . 0 2 1 8 D a . 計算値 2 4 8 . 0 2 2 6 8 D a , ずれ - 3 . 5 p p m ;	
3 - (5 - { 5 - ブロモ - フラン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] - オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン (化合物 7 . 2 2)	
L C - E S I - H R M S [M + H] + : 2 9 1 . 9 7 1 5 D a . 計算値 2 9 1 . 9 7 2 1 6 5 D a , ずれ - 2 . 3 p p m ;	
3 - (5 - { フラン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン (化合物 7 . 2 3)	
L C - E S I - H R M S [M + H] + : 2 1 4 . 0 6 1 8 D a . 計算値 2 1 4 . 0 6 1 6 5 2 D a , ずれ 0 . 7 p p m ;	50

3 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル)
- ピリジン (化合物 7 . 2 4)

LC - ESI - HRMS [M + H] + : 215 . 0564 Da . 計算値 215 . 056901 Da , ずれ - 2 . 3 ppm ;

3 - (5 - { 2 - ブロモ - チアゾール - 4 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン (化合物 7 . 2 5)

LC - ESI - HRMS [M + H] + : 308 . 9455 Da . 計算値 308 . 94457 Da , ずれ 3 ppm ;

3 - (5 - フラン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン (化合物 7 . 2 6)

LC - ESI - HRMS [M + H] + : 214 . 0621 Da . 計算値 214 . 061652 Da , ずれ 2 . 1 ppm ;

5 - (5 - { 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - クロロ - ピリジン (化合物 7 . 2 7)

Mp . 223 ~ 225 ;

5 - (5 - { 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロ - ピリジン (化合物 7 . 2 8)

Mp . 185 ~ 186 ;

4 - (5 - { 2 , 6 - ジフルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 7 . 2 9)

LC - ESI - HRMS [M + H] + : 285 . 0596 Da . 計算値 285 . 058792 Da , ずれ 2 . 8 ppm ;

4 - (5 - { 2 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 7 . 3 0)

LC - ESI - HRMS [M + H] + : 303 . 0505 Da . 計算値 303 . 04937 Da , ずれ 3 . 7 ppm ;

3 - (5 - { 2 , 6 - ジフルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 7 . 3 1)

LC - ESI - HRMS [M + H] + : 285 . 0577 Da . 計算値 285 . 058792 Da , ずれ - 3 . 8 ppm ;

3 - (5 - { 1 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 7 . 3 2)

LC - ESI - HRMS [M + H] + : 303 . 0506 Da . 計算値 303 . 04937 Da , ずれ 4 . 1 ppm ;

3 - (5 - { 4 - クロロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロ - ピリジン (化合物 7 . 3 3)

LC - ESI - HRMS [M + H] + : 294 . 0258 Da . 計算値 294 . 024571 Da , ずれ 4 . 2 ppm ;

3 - (5 - { 4 - クロロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン (化合物 7 . 3 4)

LC - ESI - HRMS [M + H] + : 312 . 0159 Da . 計算値 312 . 015149 Da , ずれ 2 . 4 ppm ;

3 - (5 - { 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロ - ピリジン (化合物 7 . 3 5)

Mp . 188 ~ 190 ;

3 - (5 - { 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 7 . 3 6)

Mp . 171 ~ 173 ;

2 , 3 , 6 - トリフルオロ - 5 - (5 - { 3 - フルオロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン (化合物 7 . 3 7)

10

20

30

40

50

LC - ESI - HRMS [M+H]⁺: 296.0455 Da. 計算値 296.044699 Da, ずれ 2.7 ppm;

2, 5 - ジフルオロ - 3 - (5 - {3 - フルオロ - フェニル} - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン (化合物 7.38)

LC - ESI - HRMS [M+H]⁺: 278.0554 Da. 計算値 278.054121 Da, ずれ 4.6 ppm;

3 - (5 - {4 - クロロフェニル} - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2, 5, ジフルオロピリジン (化合物 7.39)

LC - ESI - HRMS [M+H]⁺: 294.025 Da. 計算値 294.024571 Da, ずれ 1.5 ppm;

4 - (5 - {2, 5 - ジフルオロ - ピリジン - 3 - イル} - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 7.40)

LC - ESI - HRMS [M+H]⁺: 285.0586 Da. 計算値 285.058792 Da, ずれ -0.7 ppm;

2 - (3 - ブロモ - 4 - メチル - フェニル) - 5 - (4 - クロロ - フェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール (化合物 7.41)

LC - ESI - HRMS [M+H]⁺: 348.9739 Da. 計算値 348.974329 Da, ずれ -1.2 ppm;

4 - (5 - {3 - ブロモ - 4 - メチル - フェニル} - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 7.42)

LC - ESI - HRMS [M+H]⁺: 340.01 Da. 計算値 340.00855 Da, ずれ 4.3 ppm;

2 - (3 - ブロモ - 4 - メチル - フェニル) - 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール (化合物 7.43)

LC - ESI - HRMS [M+H]⁺: 333.0021 Da. 計算値 333.003879 Da, ずれ -5.3 ppm;

3 - (5 - {3 - ブロモ - 4 - メチル - フェニル} - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 7.44)

LC - ESI - HRMS [M+H]⁺: 340.0068 Da. 計算値 340.00855 Da, ずれ -5.1 ppm;

4 - (5 - {2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル} - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 7.45)

LC - ESI - HRMS [M+H]⁺: 267.0668 Da. 計算値 267.068214 Da, ずれ -5.3 ppm;

2 - フルオロ - 3 - (5 - {3 - フルオロ - フェニル} - [1, 3, 4] - オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン (化合物 7.46)

LC - ESI - HRMS [M+H]⁺: 260.0626 Da. 計算値 260.063543 Da, ずれ -3.6 ppm;

3 - (5 - {4 - クロロ - フェニル} - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロ - ピリジン (化合物 7.47)

LC - ESI - HRMS [M+H]⁺: 276.0336 Da. 計算値 276.033993 Da, ずれ -1.4 ppm;

4 - (5 - {6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル} - [1, 3, 4] - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 7.48)

LC - ESI - HRMS [M+H]⁺: 267.0691 Da. 計算値 267.068214 Da, ずれ 3.3 ppm;

5 - (5 - {4 - クロロ - フェニル} - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロ - ピリジン (化合物 7.49)

LC - ESI - HRMS [M+H]⁺: 276.0352 Da. 計算値 276.033993 Da, ずれ 4.4 ppm;

10

20

30

40

50

2 - フルオロ - 5 - (5 - { 3 - フルオロ - フェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン (化合物 7 . 5 0)

LC - ESI - HRMS [M + H] + : 260 . 0642 Da . 計算値 260 . 063543 Da , ずれ 2 . 5 ppm ;

(3 - { 5 - [2 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 3 - イル] - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル } - フェニル) - アセトニトリル (化合物 7 . 5 1)

LC - ESI - HRMS [M + H] + : 317 . 0643 Da . 計算値 317 . 06502 Da , ずれ - 2 . 3 ppm ;

2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール (化合物 7 . 5 2)

10

LC - ESI - HRMS [M + H] + : 232 . 0528 Da . 計算値 232 . 05223 Da , ずれ 2 . 5 ppm ;

3 - (5 - { 6 - メチル - ピリジン - 3 - イル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 7 . 5 3)

Mp . 228 ~ 234 ;

3 - (5 - ピリミジン - 5 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 7 . 5 4)

Mp . 265 ~ 272 ;

5 - (5 - { 3 - フルオロフェニル } - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリミジン (化合物 7 . 5 5)

20

LC - ESI - HRMS [M + H] + : 243 . 0677 Da . 計算値 243 . 068214 Da , ずれ - 2 . 1 ppm ;

3 - (5 - { 2 , 3 - ジヒドロベンゾ - [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン (化合物 7 . 5 6)

LC - ESI - HRMS [M + H] + : 282 . 0873 Da . 計算値 282 . 087867 Da , ずれ - 2 ppm ;

3 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 7 . 5 7)

LC - ESI - HRMS [M + H] + : 239 . 0556 Da . 計算値 239 . 056901 Da , ずれ - 5 . 4 ppm ;

30

及び

2 - フルオロ - 3 - (5 - フラン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン (化合物 7 . 5 8) :

LC - ESI - HRMS [M + H] + : 232 . 0518 Da . 計算値 232 . 05223 Da , ずれ - 1 . 9 ppm .

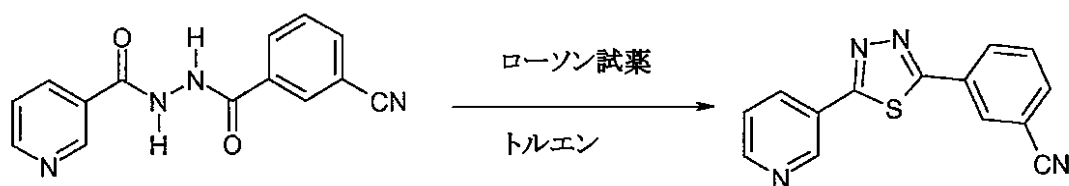
【 0 1 5 2 】

(実施例 8)

3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 8 . 1)

【 化 1 1 】

40



トルエン 40 ml 中の 3 - シアノ - 安息香酸 - N ' - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ヒドラジド (1 . 3 g 、 4 . 7 mmol) に 2 . 3 g (5 . 6 mmol) 加え、密封容器中で反応混合物を 100 で一晩撹拌した。その反応混合物を蒸発させ、残留物を酢

50

酸エチル 120 ml 中に溶解し、これを水 50 ml、飽和ブライン 30 ml で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した。収量 1.1 g (4.2 mmole、89%)、Mp. 258 ~ 261。

【0153】

これと同様に、以下の化合物を作製した。

3 - (5 - {3 - シアノ - フェニル} - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル (化合物 8.2)

Mp. 217 ~ 223、及び

4 - クロロ - 2 - (5 - {2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル} - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - フェノール (化合物 8.3)、

Mp. 216 ~ 220。

【0154】

(実施例 9)

生物活性

FLIPR を使用する h42 正のアロステリック調節物質の特性決定

この実験は、ヒトのニコチン性アセチルコリン受容体サブタイプ 42 を安定発現するヒト HEK-293 細胞におけるニコチンのサブ最大濃度 (EC_{20-30}) によって誘発される応答を正に調節する、本発明を代表する化合物 (即ち、3 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ベンゾニトリル、化合物 7.1、及び 5 - (5 - ピリジン - 3 - イル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - チオフェン - 2 - カルボニトリル、化合物 7.6) の調節活性を示す。その能力は最大ニコチン応答 ($100 \mu M$) に対して測定される。その活性は、さらに詳細を以下に記載した通り、蛍光イメージングプレートリーダー (FLIPR) を使って、蛍光ベースの解析として測定する。

【0155】

完全な濃度 / 応答曲線を作成し、 EC_{50} 値をピーク値に基づいて算出する。 EC_{50} 値 (有効濃度) は被検物質のニコチン誘発性の EC_{20-30} 応答を、応答サイズが最大応答の 50% に等しくなるように、正に調節する濃度を表す。最大の正に調節された応答 (有効性) を、基準 (ニコチン) 応答に対して測定する。

【0156】

本発明の好ましい化合物は、低マイクロモル値域、好ましくは $10 \mu M$ 以下で、より好ましくはサブマイクロモル値域即ち $1 \mu M$ 未満の EC_{50} 値として測定される、有意な有効性を実証する活性を示す。

【0157】

この実験の結果を下記の表 1 に示す。

表 1 FLIPR nAChR 42 正のアロステリック調節物質活性

【表 1】

化合物	EC_{50} (μM)	有効性 ニコチンに 対する応答 (%)
化合物 7.1	0.52	133
化合物 7.6	0.98	153

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/061433

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D413/04 C07D413/14 C07D417/14 C07D285/135 A61K31/4245 A61K31/433 A61P25/00		
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) C07D A61K A61P		
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, BEILSTEIN Data, 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.
E	WO 2007/149395 A (AMPHORA DISCOVERY CORP [US]; MENDOZA JOSE S [US]; DICKSON JR JOHN K [U] 27 December 2007 (2007-12-27) examples -----	1-15
X	WO 02/064135 A (TELIK INC [US]) 22 August 2002 (2002-08-22) page 15 - page 23; examples -----	1-15
X	WO 98/57969 A (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH [DE]) 23 December 1998 (1998-12-23) cited in the application page 94 - page 98; examples 880,892,893,960,975,976,1000 -----	1-15
X	EP 0 288 432 A (CIBA GEIGY AG [CH]) 26 October 1988 (1988-10-26) page 6; examples 2-6 -----	1-15
-/-		
<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 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 February 2008		Date of mailing of the international search report 25/02/2008
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 Fazzi, Raffaella

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/061433

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CLERICI ET AL.: "Synthesis of 2-Amino-5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazole Derivatives and Evaluation of Their Antidepressant and Anxiolytic Activity" J. MED. CHEM., vol. 44, 2001, pages 931-936, XP002467439 page 932; examples 5c-5m; table 1	1-15
X	GREKOV ET AL.: "The synthesis of some heterocyclic derivatives" J. GEN. CHEM. (ENGL. TRANSL.), vol. 30, 1960, pages 3209-3211, XP009095249 page 3209 - page 3211	1-15
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; Beilstein Registry Number 1014066, 1975, XP002467440 abstract	1-15
Y	WO 98/30561 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR [HU]; REITER JOZSEF [HU]; BARKOCZY JOZSE) 16 July 1998 (1998-07-16) examples	1-15
Y	EP 0 356 333 A (SANOFI SA [FR]) 28 February 1990 (1990-02-28) examples	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/061433**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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 15 is 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 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 allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/061433

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007149395	A	27-12-2007	US 2008015193 A1	17-01-2008
WO 02064135	A	22-08-2002	AR 032653 A1	19-11-2003
			CA 2436079 A1	22-08-2002
			EP 1357913 A1	05-11-2003
			JP 2004522761 T	29-07-2004
WO 9857969	A	23-12-1998	AU 754182 B2	07-11-2002
			AU 8624398 A	04-01-1999
			BR 9810139 A	08-08-2000
			CA 2294888 A1	23-12-1998
			CN 1260793 A	19-07-2000
			DE 19725450 A1	17-12-1998
			EP 0991648 A1	12-04-2000
			HU 0002729 A2	28-11-2000
			ID 26589 A	18-01-2001
			JP 2002504127 T	05-02-2002
			NZ 501792 A	28-03-2002
			PL 337695 A1	28-08-2000
			TR 9903102 T2	21-04-2000
			US 6239160 B1	29-05-2001
			ZA 9805180 A	17-12-1998
EP 0288432	A	26-10-1988	HU 46838 A2	28-12-1988
			JP 2138279 A	28-05-1990
			US 4853396 A	01-08-1989
WO 9830561	A	16-07-1998	AU 5775198 A	03-08-1998
			CA 2276720 A1	16-07-1998
			EP 0958294 A1	24-11-1999
			JP 2001524072 T	27-11-2001
			PL 334570 A1	13-03-2000
			RU 2180903 C2	27-03-2002
			SK 93899 A3	16-05-2000
			US 6191152 B1	20-02-2001
EP 0356333	A	28-02-1990	FR 2636628 A1	23-03-1990
			JP 2108679 A	20-04-1990
			PT 91527 A	08-03-1990
			US 5086053 A	04-02-1992

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/10	(2006.01)	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	C S P
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/433	
C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/04	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	

(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,LV,MC,MT,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,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100097870

弁理士 梶原 斎子

(74)代理人 100140556

弁理士 新村 守男

(74)代理人 100114719

弁理士 金森 久司

(74)代理人 100143258

- 弁理士 長瀬 裕子
 (74)代理人 100124969
 弁理士 井上 洋一
 (74)代理人 100132492
 弁理士 弓削 麻理
 (72)発明者 ダール、ビャーネ、エイチ .
 デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
 ブ 気付
 (72)発明者 ペーターズ、ダン
 デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
 ブ 気付
 (72)発明者 オルセン、グンナー、エム .
 デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
 ブ 気付
 (72)発明者 ティンマーマン、ダニエル、ビー .
 デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
 ブ 気付
 (72)発明者 ヨルゲンセン、スザンヌ
 デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
 ブ 気付

F ターム(参考) 4C036 AD08 AD20 AD22 AD27 AD30
 4C063 AA01 AA03 BB01 BB08 CC58 CC62 CC75 CC82 CC92 DD12
 DD29 DD58 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC71 BC82 BC85 GA02 GA04 GA07 GA08
 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA05 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16
 ZA18 ZA36 ZA43 ZA59 ZA66 ZA68 ZA73 ZA81 ZA89 ZA94
 ZB11 ZC39 ZC42