

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年6月15日(2006.6.15)

【公表番号】特表2005-524712(P2005-524712A)

【公表日】平成17年8月18日(2005.8.18)

【年通号数】公開・登録公報2005-032

【出願番号】特願2004-502919(P2004-502919)

【国際特許分類】

C 0 7 D 211/70 (2006.01)

A 6 1 K 31/439 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/4406 (2006.01)

A 6 1 K 31/46 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 5/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 15/06 (2006.01)

A 6 1 P 15/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/30 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 451/02 (2006.01)

C 0 7 D 453/02 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 211/70 C S P

A 6 1 K 31/439

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/4406

A 6 1 K 31/46

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 5/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 15/06

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 17/10

A 6 1 P 25/00 1 0 1

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/30
 A 6 1 P 43/00 1 0 1
 C 0 7 D 451/02
 C 0 7 D 453/02

【手続補正書】

【提出日】平成18年4月25日(2006.4.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

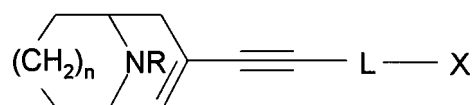
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

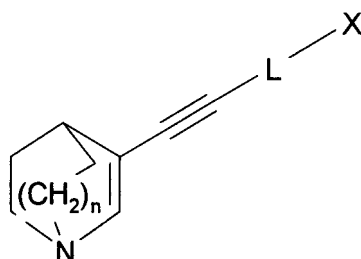
式I

【化1】



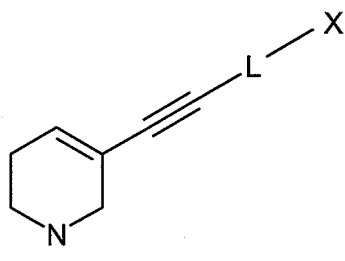
又は式II

【化2】



又は式III

【化3】



XはAr, Alk又はcAlkを示し、この際

Arは芳香族単環状又は多環状、炭素環状又はヘテロ環状基を示し、この芳香族環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロゲン、CF₃、OCF₃、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ及び(又は)アラルキルによって1回以上置換され、

Alkはアルケニル基又はアルキニル基を示し、このアルケニル基及びアルキニル基は直鎖状であるか又は分枝状であることができ、このアルケニル基及びアルキニル基は場合によ

リアルキル, シクロアルキル, シクロアルキルアルキル, アルコキシ, シクロアルコキシ, ハロゲン, CF_3 , OCF_3 , シアノ, アミノ, ニトロ, アリール, アリールオキシ及び(又は)アラルキルによって1回以上置換され、そして

cAlk は環状アルケニル - 又はアルキニル基を示し、この環状アルケニル - 及びアルキニル基は場合によりアルキル, シクロアルキル, シクロアルキルアルキル, アルコキシ, シクロアルコキシ, ハロゲン, CF_3 , OCF_3 , シアノ, アミノ, ニトロ, アリール, アリールオキシ及び(又は)アラルキルによって1回以上置換されている。}

で表わされるアザシクロエチニル誘導体又はそのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物, 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項2】

Lが存在し、そしてLが $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 及び $-\text{C}(\text{C})-$ から選ばれる連結基を示す、請求項1記載のアザシクロエチニル誘導体。

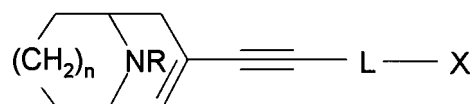
【請求項3】

Arがフェニルであって、このフェニル基は場合によりアルキル, シクロアルキル, シクロアルキルアルキル, アルコキシ, シクロアルコキシ, ハロゲン, CF_3 , OCF_3 , シアノ, アミノ及び(又は)ニトロから選ばれる置換基によって1回以上置換されている、請求項1又は2記載のアザシクロエチニル誘導体。

【請求項4】

式 II

【化4】



{ 式中、

n が0, 1 又は 2を示し、

R が水素, アルキル又はシクロアルキルを示し、

Lは存在しないか又は存在することができ、Lが存在する場合Lは、 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{C})-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C})-$, 及び $-\text{C}(\text{C})-\text{CH}_2-$ から選ばれる連結基を示し、そして

XがAr, Alk 又は cAlkを示し、この際

Ar は芳香族単環状又は多環状, 炭素環状又はヘテロ環状基を示し、この芳香族環状基は場合によりアルキル, シクロアルキル, シクロアルキルアルキル, アルコキシ, シクロアルコキシ, ハロゲン, CF_3 , OCF_3 , シアノ, アミノ, ニトロ, アリール, アリールオキシ及び(又は)アラルキルによって1回以上置換されている;

Alk はアルケニル基又はアルキニル基を示し、このアルケニル基及びアルキニル基は直鎖状であるか又は分枝状であることができ、このアルケニル基及びアルキニル基は場合によりアルキル, シクロアルキル, シクロアルキルアルキル, アルコキシ, シクロアルコキシ, ハロゲン, CF_3 , OCF_3 , シアノ, アミノ, ニトロ, アリール, アリールオキシ及び(又は)アラルキルによって1回以上置換されている; そして

cAlk は環状アルケニル - 又はアルキニル基を示し、この環状アルケニル - 及びアルキニル基は場合によりアルキル, シクロアルキル, シクロアルキルアルキル, アルコキシ, シクロアルコキシ, ハロゲン, CF_3 , OCF_3 , シアノ, アミノ, ニトロ, アリール, アリールオキシ及び(又は)アラルキルによって1回以上置換されている。}

で表わされる、請求項1記載のアザシクロエチニル誘導体。

【請求項5】

nが0 又は 1であり、

R が水素又はアルキルを示し、

Lが存在せず、

X がフェニル基(このフェニルは場合によりアルキル, シクロアルキル, アルコキシ, シ

クロアルコキシ，ハロゲン， CF_3 ， OCF_3 ，シアノ，アミノ又はニトロによって1又は2回置換されている)；又は

エテニル基；1-又は2-プロペニル(アリル)基；直鎖状又は分枝状1-, 2-又は3-ブテニル基，又は1,3-ブトジエニル基；又は

シクロヘキシ-1-エニル基；シクロヘキサ-1,3-ジエニル基；シクロヘプト-1-エニル基；又はシクロヘプタ-1,3-ジエニル基を示す、請求項16記載のアザシクロエチニル誘導体。

【請求項6】

(±)-8-メチル-3-フェニルエチニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン；

(±)-8,8-ジメチル-3-フェニルエチニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エンヨウ化物；

(±)-8-H-3-フェニルエチニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン；

(±)-8-メチル-3-(2,4-ジフルオロフェニルエチニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン；

(±)-8-メチル-3-(1-シクロヘキセニルエチニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン；

(±)-8-メチル-3-(4-トルイルエチニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン；

(±)-8-メチル-3-(4-メトキシフェニルエチニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン；
又は

(±)-8-メチル-3-(2-メチル-ブト-1-エン-3-イニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エンである、請求項5記載のアザシクロエチニ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7】

nが0又は1であり、

Rが水素又はアルキルを示し、

Lが $-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-\text{C}(\text{R})_2-$ を示し、

Xがフェニル基(このフェニルは場合によりアルキル，シクロアルキル，アルコキシ，シクロアルコキシ，ハロゲン， CF_3 ， OCF_3 ，シアノ，アミノ又はニトロによって1又は2回置換されている)；又は

エテニル基；1-又は2-プロペニル(アリル)基；直鎖状又は分枝状1-, 2-又は3-ブテニル基，又は1,3-ブトジエニル基；又は

シクロヘキシ-1-エニル基；シクロヘキサ-1,3-ジエニル基；シクロヘプト-1-エニル基；又はシクロヘプタ-1,3-ジエニル基を示す、請求項4記載のアザシクロエチニル誘導体。

【請求項8】

(±)-8-メチル-3-フェニルブタ-1,3-ジエニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン；又は

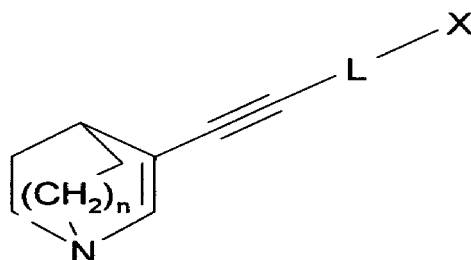
(±)-8-メチル-3-(3-フェニルプロピン-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エンである、

請求項7記載のアザシクロエチニ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9】

式 III

【化5】



{ 式中、

nが0又は1であり、

Lは存在しないか又は存在することができ、Lが存在する場合Lは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{C})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C})-$ 、及び $-\text{C}(\text{C})-\text{CH}_2-$ から選ばれる連結基を示し、そして

XがAr, Alk又はcAlkを示し、この際

Arは芳香族単環状又は多環状、炭素環状又はヘテロ環状基を示し、この芳香族環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ及び(又は)アラルキルによって1回以上置換されている；

Alkはアルケニル基又はアルキニル基を示し、このアルケニル基及びアルキニル基は直鎖状であるか又は分枝状であることができ、このアルケニル基及びアルキニル基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ及び(又は)アラルキルによって1回以上置換されている；そして

cAlkは環状アルケニル-又はアルキニル基を示し、この環状アルケニル-及びアルキニル基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ及び(又は)アラルキルによって1回以上置換されている。}

で表わされる、請求項1記載のアザシクロエチニル誘導体。

【請求項10】

nが0又は1であり、

Lが存在せず、

Xがフェニル基(このフェニルは場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、シアノ、アミノ又はニトロによって1又は2回置換されている)；又は

エテニル基；1-又は2-プロペニル(アリル)基；直鎖状又は分枝状1-, 2-又は3-ブテニル基、又は1,3-ブトジエニル基；又は

シクロヘキシ-1-エニル基；シクロヘキサ-1,3-ジエニル基；シクロヘプト-1-エニル基；又はシクロヘプタ-1,3-ジエニル基を示す、

請求項21記載のアザシクロエチニル誘導体。

【請求項11】

(±)-3-フェニルエチニル-キヌクリジン-2-エン；

(±)-1-メチル-3-フェニルエチニル-キヌクリジン-2-エン；又は

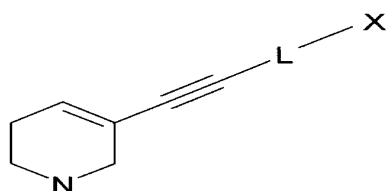
(±)-3-(1-シクロヘキセニルエチニル)-キヌクリジン-2-エンである、

請求項10記載のアザシクロエチニ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12】

式IV

【化6】



{ 式中、

Lは存在しないか又は存在することができ、Lが存在する場合Lは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{C})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C})-$ 、及び $-\text{C}(\text{C})-\text{CH}_2-$ から選ばれる連結基を示し、そして

XがAr, Alk又はcAlkを示し、この際

Ar は芳香族単環状又は多環状、炭素環状又はヘテロ環状基を示し、この芳香族環状基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ及び（又は）アラルキルによって1回以上置換されている；

Alk はアルケニル基又はアルキニル基を示し、このアルケニル基及びアルキニル基は直鎖状であるか又は分枝状であることができ、このアルケニル基及びアルキニル基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ及び（又は）アラルキルによって1回以上置換されている；そして

cAlk は環状アルケニル - 又はアルキニル基を示し、この環状アルケニル - 及びアルキニル基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリールオキシ及び（又は）アラルキルによって1回以上置換されている。}

で表わされる、請求項1記載のアザシクロエチニル誘導体。

【請求項13】

Lが存在せず、；

Xがフェニル基（このフェニルは場合によりアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、シアノ、アミノ又はニトロによって1又は2回置換されている）；又は

エテニル基；1-又は2-プロペニル（アリル）基；直鎖状又は分枝状1-、2-又は3-ブテニル基、又は1,3-ブトジエニル基；又は

シクロヘキシ-1-エニル基；シクロヘキサ-1,3-ジエニル基；シクロヘプト-1-エニル基；又はシクロヘプタ-1,3-ジエニル基を示す、請求項12記載のアザシクロエチニル誘導体。

【請求項14】

3-フェニルエチニル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン；又は

N-メチル-3-フェニルエチニル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン；

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、請求項13記載のアザシクロエチニル誘導体。

【請求項15】

請求項1-14のいずれか1つに記載のアザシクロエチニ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。

【請求項16】

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1-14のいずれか1つに記載のアザシクロエチニ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付加塩を使用する方法。

【請求項17】

疾患、障害又は病態が中枢神経系に関連する、請求項16記載の使用する方法。

【請求項18】

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17記載の化合物の使用する方法

。

【請求項 19】

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1-14のいずれか1つに記載のアザシクロエチニ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付加塩を使用する方法。

【請求項 20】

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1-14のいずれか1つに記載のアザシクロエチニ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付加塩を使用する方法。

【請求項 21】

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1-14のいずれか1つに記載のアザシクロエチニ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付加塩を使用する方法。

【請求項 22】

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障害の治療、予防又は緩和用薬学的調合物/薬剤の製造に請求項1-14のいずれか1つに記載のアザシクロエチニ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付加塩を使用する方法。

【請求項 23】

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1-14のいずれか1つに記載のアザシクロエチニ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付加塩を使用する方法。

【請求項 24】

ニコチン含有物質、タバコ、オピオイド、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1-14のいずれか1つに記載のアザシクロエチニ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付加塩を使用する方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

第八の好ましい実施態様において、本発明のアザシクロエチニル誘導体は式 1 (式中、X は cAlk であり、cAlk は環状アルケニル - 又はアルキニル基を示し、この環状アルケニル - 及びアルキニル基は場合によりアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、ハロゲン、CF₃、OCF₃、シアノ、アミノ、ニトロ、アリール、アリーロキシ及び (又は) アラルキルによって 1 回以上置換されている。