

(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2008-530171

(P2008-530171A)

(43) 公表日 平成20年8月7日 (2008. 8. 7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 487/08 (2006. 01)	C O 7 D 487/08 C S P	4 C O 5 O
A 6 1 K 31/501 (2006. 01)	A 6 1 K 31/501	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4995 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4995	
A 6 1 K 31/506 (2006. 01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-555581 (P2007-555581)	(71) 出願人	505377201
(86) (22) 出願日	平成18年2月13日 (2006. 2. 13)		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19年10月11日 (2007. 10. 11)		デンマーク国 デイケイ - 2750
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/050873		バレラップ, ペレルストラップベユ 93
(87) 国際公開番号	W02006/087305	(74) 代理人	100066692
(87) 国際公開日	平成18年8月24日 (2006. 8. 24)		弁理士 浅村 皓
(31) 優先権主張番号	PA200500229	(74) 代理人	100072040
(32) 優先日	平成17年2月16日 (2005. 2. 16)		弁理士 浅村 肇
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)	(74) 代理人	100102897
(31) 優先権主張番号	60/653, 512		弁理士 池田 幸弘
(32) 優先日	平成17年2月17日 (2005. 2. 17)	(74) 代理人	100088926
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 長沼 暉夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なジアザ二環系アリアル誘導体及びそれらの医療上の使用

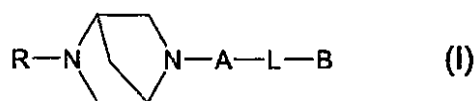
(57) 【要約】

本発明は、ニコチン様アセチルコリン受容体におけるコリン作動性リガンドであり、モノアミン受容体及びトランスポーターのモジュレーターであることが認められる新規なジアザ二環系アリアル誘導体に関する。それらの薬理学的プロファイルのため、本発明の化合物は、中枢神経系 (CNS)、末梢神経系 (PNS) のコリン作動系に関連する多様な疾患若しくは障害、平滑筋収縮に関連する疾患若しくは障害、内分泌疾患若しくは障害、神経変性に関連する疾患若しくは障害、炎症、疼痛に関連する疾患若しくは障害、及び化学物質の乱用の打ち切りによって引き起こされる禁断症状の治療に有用である可能性がある。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I により表される (R , R) 又は (S , S) 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンアリアル誘導体
【化 1】



10

又は鏡像異性体若しくはその鏡像異性体の混合物、又はその製薬上許容できる塩、又はそのアザオニウム塩 [式中、

R は水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル - アルキルを表し、

A は芳香族単環系若しくは二環系炭素環基又は複素環基を表し、この炭素環基又は複素環基はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ及びニトロからなる群から選択される置換基で場合によって 1 又は複数回置換されており、

B はフェニル若しくはナフチル基、5 ~ 6 員芳香族単環系複素環基又は芳香族二環系複素環基を表し、この芳香族基はアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び - NH (CO) R ' からなる群から選択される置換基で場合によって 1 又は複数回置換されていてもよく、R ' は水素、アルキル又はシクロアルキルを表し、

20

L は - O - 、 - S - 、 - S - CH₂ - 、 - CH₂ - S - 、 - SO - 、 - SO₂ - 、 - NR ' ' - 、 - CH₂ - 、 - CH₂ - CH₂ - 、 - CH = CH - 、 - C (C) - 、 - NR ' ' CO - 、 - NR ' ' CONR ' ' - 又は - NR ' ' (SO₂) - を表し、R ' ' は水素又はアルキルを表す] 。

【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 - アルキルを表す、請求項 1 に記載のジアザビシクロヘプタンアリアル誘導体。

30

【請求項 3】

A が芳香族単環系若しくは二環系炭素環基又は複素環基を表し、この炭素環基又は複素環基はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ及びニトロからなる群から選択される置換基で場合によって 1 又は複数回置換されている、請求項 1 又は 2 に記載のジアザビシクロヘプタンアリアル誘導体。

【請求項 4】

A がフェニル基を表す、請求項 3 に記載のジアザビシクロヘプタンアリアル誘導体。

【請求項 5】

A がフラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル及びチアジアゾリルから選択される 5 員芳香族単環系複素環基を表す、請求項 3 に記載のジアザビシクロヘプタンアリアル誘導体。

40

【請求項 6】

A がピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルから選択される 6 員芳香族単環系複素環基を表す、請求項 3 に記載のジアザビシクロヘプタンアリアル誘導体。

【請求項 7】

A がチアジアゾリル、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す、請求項 3 に記載のジアザビシクロヘプタンアリアル誘導体。

50

【請求項 8】

B がフェニル若しくはナフチル基、5～6員芳香族単環系複素環基又は芳香族二環系複素環基を表し、この芳香族基がアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び -NH(CO)R' からなる群から選択される置換基で場合によって1又は複数回置換されているとしてもよく、R' が水素、アルキル又はシクロアルキルを表す、請求項1から7までのいずれか一項に記載のジアザビシクロヘプタンアリアル誘導体。

【請求項 9】

B がフェニル基、フラニル基、チエニル基又はインドリル基を表し、この芳香族基がアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び -NH(CO)R' からなる群から選択される置換基で場合によって1又は2回置換されているとしてもよく、R' が水素、アルキル又はシクロアルキルを表す、請求項8に記載のジアザビシクロヘプタンアリアル誘導体。

10

【請求項 10】

R が水素又はアルキルを表し、

A がチアジアゾリル、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、

B がフェニル、フラニル、チエニル又はインドリルを表し、この芳香族基がアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び -NH(CO)R' からなる群から選択される置換基で場合によって1又は2回置換されているとしてもよく、R' が水素、アルキル又はシクロアルキルを表す、請求項1に記載のジアザビシクロヘプタンアリアル誘導体。

20

【請求項 11】

L が -O-、-S-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-SO-、-SO₂-、-NR'、-CH₂-、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-C≡C-、-NR'CO-、-NR'CONR'-又は -NR'(SO₂)- を表し、R' が水素又はアルキルを表す、請求項1から10までのいずれか一項に記載のジアザビシクロヘプタンアリアル誘導体。

【請求項 12】

L が -O-、-S-、-S-CH₂-、-SO-、-C≡C-、-NHCO-、-NHCONH-又は -NH(SO₂)- を表す、請求項11に記載のジアザビシクロヘプタンアリアル誘導体。

30

【請求項 13】

R が水素又はアルキルを表し、

A がチアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表し、

B がフェニル、フラニル、チエニル又はインドリルを表し、この芳香族基がアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び -NH(CO)R' からなる群から選択される置換基で場合によって1又は2回置換されているとしてもよく、R' が水素、アルキル又はシクロアルキルを表し、

40

L が -O-、-S-、-S-CH₂-、-SO-、-C≡C-、-NHCO-、-NHCONH-又は -NH(SO₂)- を表す、請求項1に記載のジアザビシクロヘプタンアリアル誘導体。

【請求項 14】

2-(6-フェニルエチニル-ピリダジン-3-イル)-(1S, 4S)-2, 5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン；

2-メチル-5-(6-フェニルエチニル-ピリダジン-3-イル)-(1S, 4S)-2, 5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン；

50

2 - [6 - (4 - フルオロ - フェニルエチニル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - メチル - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - [6 - (4 - メトキシ - フェニルエチニル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - メチル - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - メチル - 5 - (5 - フェニルエチニル - ピラジン - 2 - イル) - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - メチル - 5 - (5 - フェニルエチニル - ピリジン - 2 - イル) - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - メチル - 5 - (5 - フェニルエチニル - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル) - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - メチル - 5 - (6 - チエン - 2 - イルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - (6 - フラン - 2 - イルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - メチル - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - メチル - 5 - (6 - チエン - 3 - イルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - (6 - フラン - 3 - イルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - メチル - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - メチル - 5 - (5 - フェニルエチニル - ピリミジン - 2 - イル) - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - メチル - 5 - (5 - フェニルエチニル - ピラジン - 2 - イル) - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ; 又は

5 - { 6 - [5 - メチル - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] - ピリダジン - 3 - イルエチニル } - 1 H - インドール ;

又は鏡像異性体若しくはその鏡像異性体の混合物、又はその製薬上許容できる塩である、請求項 13 に記載のジアザビシクロヘプタンアリアル誘導体。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

治療有効量の請求項 1 から 14 までのいずれか一項に記載のジアザビシクロヘプタンアリアル誘導体、又はその製薬上許容できる付加塩を、少なくとも 1 つの製薬上許容できる担体又は希釈剤と一緒に含む薬剤組成物。

【請求項 16】

ヒトを含む哺乳動物の、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反応する疾患、障害又は状態の治療、予防又は軽減のための薬剤組成物 / 薬剤の製造のための請求項 1 から 14 までのいずれか一項に記載のジアザビシクロヘプタンアリアル誘導体、又はその製薬上許容できる付加塩の使用。

【請求項 17】

疾患、障害又は状態が認知障害、学習障害、記憶障害及び不全、アルツハイマー病、注意欠陥、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、分裂病、分裂病に関連する認知若しくは注意欠陥障害、強迫性障害 (OCD)、パニック障害、神経性食欲不振症、多食症及び肥満などの摂食障害、睡眠発作、侵害受容、AIDS 痴呆、老年痴呆、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、不安、非 OCD 不安障害、けいれん性疾患、てんかん、神経変性疾患、一過性無酸素症、誘発性神経変性、神経障害、糖尿病性神経障害、ペリフェリック (per i f e r i c) 失読症、遅発性ジスキネジア、多動、軽度疼痛、中等度若しくは重度疼痛、急性、慢性若しくは再発性の疼痛、片頭痛により引き起こされる疼痛、術後痛、幻影肢痛、炎症性痛、神経因性疼痛、慢性頭痛、中枢痛、糖尿病性神経障害に、治療後神経痛に、若しくは末梢神経損傷に関連する疼痛、多食症、外傷後症候群、社会への恐怖、睡眠障害、偽痴呆、ガンザー症候群、月経前症候群、黄体後期症候群、慢性疲労症候群、無言症、抜毛癖、時差ボケ、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、多動、早漏、勃起障害、高血圧、炎症性疾患、炎症性皮膚障害、座瘡、酒さ

、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、下痢、又はタバコなどのニコチン含有製品、ヘロイン、コカイン及びモルヒネなどのオピオイド、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嗜癖性物質の使用の打ち切りによって引き起こされる禁断症状である、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

ヒトを含む動物生体の、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反応する疾患、障害又は状態の治療、予防若しくは軽減の方法であって、それを必要とするそのような動物生体に治療有効量の請求項 1 から 14 までのいずれか一項に記載のジアザビシクロヘプタンアリアル誘導体を投与するステップを含む上記方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、ニコチン様アセチルコリン受容体におけるコリン作動性リガンドであり、モノアミン受容体及びトランスポーターのモジュレーターであることが認められる新規なジアザ二環系アリアル誘導体に関する。それらの薬理学的プロファイルのため、本発明の化合物は、中枢神経系 (CNS)、末梢神経系 (PNS) のコリン作動系に関連する多様な疾患若しくは障害、平滑筋収縮に関連する疾患若しくは障害、内分泌疾患若しくは障害、神経変性に関連する疾患若しくは障害、炎症、疼痛に関連する疾患若しくは障害、及び化学物質の乱用の打ち切りによって引き起こされる禁断症状の治療に有用である可能性がある。

20

【背景技術】

【0002】

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 種類のコリン作動性受容体であるムスカリン様アセチルコリン受容体 (mAChR) 及びニコチン様アセチルコリン受容体 (nAChR) を介してその生物学的作用を及ぼす。

【0003】

ムスカリン様アセチルコリン受容体は記憶及び認識に重要な脳領域においてニコチン様アセチルコリン受容体と比較して定量的に優位を占めていることは十分に立証されているので、記憶に関連する障害の治療用の薬物の開発を目的とする多くの研究は、ムスカリン様アセチルコリン受容体モジュレーターの合成に重点がおかれている。

30

【0004】

しかし、最近、nAChR モジュレーターの開発への関心が発生した。いくつかの疾患は、コリン作動系の変性に関連するものであり、すなわち、アルツハイマー型の老年性痴呆、血管性痴呆及びアルコール中毒に直接関連する器質性脳損傷疾患に起因する認知障害である。実際、いくつかの CNS 障害は、コリン作動性欠損、ドーパミン作動性欠損、アドレナリン作動性欠損又はセロトニン作動性欠損が原因である場合がある。

【0005】

米国特許第 5478939 号、国際公開第 00/34284 号及び国際公開第 00/44755 号は、ニコチン様受容体に対して親和性を有する 2,5-ジアザビシクロ [2.2.1]ヘプタン誘導体を記載している。しかし、本発明のジアザ二環系アリアル誘導体は報告されていない。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、そのモジュレーターがコリン作動性受容体、特にニコチン様アセチルコリン受容体 (nAChR)、セロトニン受容体 (5-HTR)、ドーパミン受容体 (DAR) 及びノルエピネフリン受容体 (NER) に関連する疾患又は障害の治療に有用である、ニコチン様及び / 又はモノアミン受容体の、並びにセロトニン (5-HT)、ドーパミン (DA) 及びノルエピネフリン (NE) の生体アミン輸送体の、新規なモジュレーターの提供を対象とする。

50

【課題を解決するための手段】

【0007】

それらの薬理学的プロファイルのため、本発明の化合物は、中枢神経系（CNS）、末梢神経系（PNS）のコリン作動系に関連するような多様な疾患若しくは障害、平滑筋収縮に関連する疾患若しくは障害、内分泌疾患若しくは障害、神経変性に関連する疾患若しくは障害、炎症、疼痛に関連する疾患若しくは障害、及び化学物質の乱用の打ち切りによって引き起こされる禁断症状の治療に有用である可能性がある。

【0008】

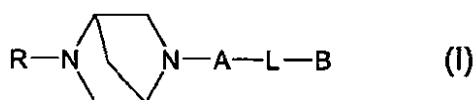
本発明の化合物は、様々な診断法における、及び特に *in vivo* 受容体撮像法（神経撮像法）用の、診断ツール又はモニタリング物質としても有用であり、標識若しくは非標識の形態で用いることができる。

10

【0009】

その第1の態様において、本発明は、式Iにより表される（R，R）又は（S，S）2，5 - ジアザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンアリアル誘導体

【化1】



20

又は鏡像異性体若しくはその鏡像異性体の混合物、又はその製薬上許容できる塩、又はそのアザオニウム塩を提供する[式中、

Rは水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル - アルキルを表し、

Aは芳香族単環系若しくは二環系炭素環基又は複素環基を表し、この炭素環基又は複素環基はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ及びニトロからなる群から選択される置換基で場合によって1又は複数回置換されており、

Bはフェニル若しくはナフチル基、5～6員芳香族単環系複素環基又は芳香族二環系複素環基を表し、この芳香族基はアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び - NH(CO)R' からなる群から選択される置換基で場合によって1又は複数回置換されていてもよく、R'は水素、アルキル又はシクロアルキルを表し、

30

Lは - O - 、 - S - 、 - S - CH₂ - 、 - CH₂ - S - 、 - SO - 、 - SO₂ - 、 - NR' - 、 - CH₂ - 、 - CH₂ - CH₂ - 、 - CH=CH - 、 - C(C)- 、 - NR' - 、 CO - 、 - NR' - CONR' - 又は - NR' - (SO₂) - を表し、R'は水素又はアルキルを表す]を提供する。

【0010】

その第2の態様において、本発明は、本発明の治療有効量のジアザ - ビシクロヘプタンアリアル誘導体、又はその製薬上許容できる付加塩を、少なくとも1つの製薬上許容できる担体若しくは希釈剤と一緒に含む薬剤組成物を提供する。

40

【0011】

さらなる態様において、本発明は、ヒトを含む哺乳動物の、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反応する疾患、障害又は状態の治療、予防若しくは軽減のための薬剤組成物/薬剤の製造のための本発明のジアザ - ビシクロヘプタンアリアル誘導体、又はその製薬上許容できる付加塩の使用に関する。

【0012】

最後の態様において、本発明は、ヒトを含む動物生体の、コリン作動性受容体及び/又はモノアミン受容体の調節に反応する疾患、障害又は状態の治療、予防若しくは軽減の方法であって、それを必要とするそのような動物生体に治療有効量の本発明のジアザ - ビシ

50

クロヘプタンアリアル誘導体を投与するステップを含む方法を提供する。

【 0 0 1 3 】

本発明の他の目的は、当業者には以下の詳細な説明及び実施例から明らかであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

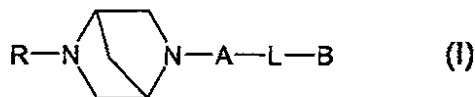
【 0 0 1 4 】

ジアザ二環系アリアル誘導体

第 1 の態様において、(R , R) 又は (S , S) 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンアリアル誘導体を提供する。本発明のジアザ - ビシクロヘプタンアリアル誘導体は、一般式 I

【化 2 】

10



により表され、

又は鏡像異性体若しくはその鏡像異性体の混合物、又はその製薬上許容できる塩、又はそのアザオニウム塩であってよい [式中、

R は水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル - アルキルを表し、

20

A は芳香族単環系若しくは二環系炭素環基又は複素環基を表し、この炭素環基又は複素環基はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ及びニトロからなる群から選択される置換基で場合によって 1 又は複数回置換されており、

B はフェニル若しくはナフチル基、5 ~ 6 員芳香族単環系複素環基又は芳香族二環系複素環基を表し、この芳香族基はアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び - NH (CO) R ' からなる群から選択される置換基で場合によって 1 又は複数回置換されていてもよく、R ' は水素、アルキル又はシクロアルキルを表し、

L は - O - 、 - S - 、 - S - CH₂ - 、 - CH₂ - S - 、 - SO - 、 - SO₂ - 、 - N R ' ' - 、 - CH₂ - 、 - CH₂ - CH₂ - 、 - CH = CH - 、 - C (C) - 、 - N R ' ' CO - 、 - N R ' ' CONR ' ' - 又は - N R ' ' (SO₂) - を表し、R ' ' は水素又はアルキルを表す]。

30

【 0 0 1 5 】

好ましい実施形態において、本発明のジアザ - ビシクロヘプタンアリアル誘導体は、R が水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル - アルキルを表す式 I で表される化合物である。

【 0 0 1 6 】

より好ましい実施形態において、R は水素又はアルキルを表す。

【 0 0 1 7 】

より好ましい実施形態において、R は水素、メチル又はエチルを表す。

40

【 0 0 1 8 】

別の好ましい実施形態において、本発明のジアザ - ビシクロヘプタンアリアル誘導体は、式 I で表され、A は芳香族単環系若しくは二環系炭素環基又は複素環基を表し、この炭素環基又は複素環基はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ及びニトロからなる群から選択される置換基で場合によって 1 又は複数回置換されている。

【 0 0 1 9 】

より好ましい実施形態において、A はフェニル基を表す。

50

【 0 0 2 0 】

より好ましい別の実施形態において、Aはフラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル及びチアジアゾリルから選択される5員芳香族単環系複素環基を表す。

【 0 0 2 1 】

より好ましい実施形態において、Aはチアジアゾリル基、特に1, 3, 4 - チアゾル - 2, 5 - ジイルを表す。

【 0 0 2 2 】

第3のより好ましい実施形態において、Aはピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルから選択される6員芳香族単環系複素環基を表す。

10

【 0 0 2 3 】

より好ましい実施形態において、Aはピリジン - 2, 5 - ジイル基、ピリジン - 3, 6 - ジイル基、ピリダジン - 3, 6 - ジイル基、ピリミジン - 2, 4 - ジイル基、ピリミジン - 4, 5 - ジイル基、ピラジン - 2, 5 - ジイル基、ピラジン - 2, 6 - ジイル基又はトリアジン - 2, 4 - ジイル基である。

【 0 0 2 4 】

第4のより好ましい実施形態において、Aはフェニル、チアジアゾリル、ピリジニル又はピリダジニル基を表す。

【 0 0 2 5 】

第5のより好ましい実施形態において、Aはピリダジニル基、特に1, 3, 4 - チアジアゾリル - 2, 5 - ジイル、ピリジニル基、特にピリジン - 2, 5 - ジイル、ピリダジニル基、特にピリダジン - 3, 6 - ジイル又はピリダジン - 3, 5 - ジイル、ピリミジニル基、特にピリミジン - 2, 5 - ジイル、又はピラジニル基、特にピラジン - 2, 5 - ジイルを表す。

20

【 0 0 2 6 】

第6のより好ましい実施形態において、Aはフェニル、チアジアゾリル、ピリジニル又はピリダジニル基を表す。

【 0 0 2 7 】

第7のより好ましい実施形態において、Aはピリダジニル基、特にピリダジン - 3, 6 - ジイル又はピリダジン - 3, 5 - ジイルを表す。

30

【 0 0 2 8 】

第3の好ましい実施形態において、本発明のジアザシクロヘプタンアリール誘導体は式Iにより表され、Bはフェニル若しくはナフチル基、5 ~ 6員芳香族単環系複素環基又は芳香族二環系複素環基を表し、この芳香族基はアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び - NH(CO)R' からなる群から選択される置換基で場合によって1又は複数回置換されていてよく、R' は水素、アルキル又はシクロアルキルを表す。

【 0 0 2 9 】

より好ましい実施形態において、Bはフェニル基、フラニル基、チエニル基又はインドリル基を表し、この芳香族基はアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び - NH(CO)R' からなる群から選択される置換基で場合によって1又は2回置換されていてよく、R' は水素、アルキル又はシクロアルキルを表す。

40

【 0 0 3 0 】

より好ましい実施形態において、Bはフェニル基、フラニル基、チエニル基又はインドリル基を表し、この芳香族基はヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ又はニトロで場合によって置換されていてよい。

【 0 0 3 1 】

より好ましい実施形態において、Bはフェニル、フラニル、特にフラン - 2 - イル、チ

50

エニル、特にチエニル - 2 - イル若しくはチエン - 3 - イル又はインドリル、特にインドール - 5 - イルを表し、この芳香族基はヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ又はニトロで場合によって置換されていてもよい。

【0032】

より好ましい実施形態において、Bはフェニル基、チアジアゾリル基、ピリジル基又はピリダジニル基を表し、この芳香族基はアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び - NH(CO)R' からなる群から選択される置換基で場合によって1又は2回置換されていてもよく、R'は水素、アルキル又はシクロアルキルを表す。

【0033】

より好ましい実施形態において、Bは、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び - NH(CO)R' からなる群から選択される置換基で場合によって1又は2回置換されているフェニル基を表し、R'は水素、アルキル又はシクロアルキルを表す。

【0034】

より好ましい実施形態において、Bは、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ又はニトロで場合によって置換されているフェニル基を表す。

【0035】

第4の好ましい実施形態において、本発明のジアザシクロヘプタンアリアル誘導体は式Iにより表され、Rは水素又はアルキルを表し、Aはチアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表し、Bはフェニル、フラニル、チエニル又はインドリルを表し、この芳香族基はアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び - NH(CO)R' からなる群から選択される置換基で場合によって1又は2回置換されていてもよく、R'は水素、アルキル又はシクロアルキルを表す。

【0036】

より好ましい実施形態において、Rは水素又はアルキルを表し、Aはチアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表し、Bはフェニル、フラニル、チエニル又はインドリルを表し、この芳香族基はヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ又はニトロで場合によって置換されている。

【0037】

第5の好ましい実施形態において、本発明のジアザシクロヘプタンアリアル誘導体は式Iにより表され、Rは水素又はアルキルを表し、Aはピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルから選択される6員芳香族単環系複素環基を表し、Bはフェニル基、チアジアゾリル基、ピリジル基又はピリダジニル基を表し、この芳香族基はアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び - NH(CO)R' からなる群から選択される置換基で場合によって1又は複数回置換されていてもよく、R'は水素、アルキル又はシクロアルキルを表す。

【0038】

第6の好ましい実施形態において、本発明のジアザ - ビシクロヘプタンアリアル誘導体は、式Iにより表され、Lは - O - 、 - S - 、 - S - CH₂ - 、 - CH₂ - S - 、 - SO - 、 - SO₂ - 、 - NR' - 、 - CH₂ - 、 - CH₂ - CH₂ - 、 - CH = CH - 、 - C - C - 、 - NR'CO - 、 - NR'CONR' - 又は - NR'(SO₂) - を表し、R'は水素又はアルキルを表す。

【0039】

より好ましい実施形態において、Lは - O - 、 - S - 、 - S - CH₂ - 、 - SO - 、 - C - C - 、 - NHCO - 、 - NHCONH - 又は - NH(SO₂) - を表す。

【0040】

10

20

30

40

50

より好ましい実施形態において、Lは - C C - を表す。

【0041】

第6の好ましい実施形態において、本発明のジアザ - ビシクロヘプタンアリアル誘導体は、式Iにより表され、Rは水素又はアルキルを表し、Aはチアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表し、Bはフェニル、フラニル、チエニル又はインドリルを表し、この芳香族基はアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び - NH(CO)R' からなる群から選択される置換基で場合によって1又は2回置換されていてもよく、R' は水素、アルキル又はシクロアルキルを表し、Lが - O - 、 - S - 、 - S - CH₂ - 、 - SO - 、 - C C - 、 - NHCO - 、 - NHCONH - 又は - NH(SO₂) - を表す。

10

【0042】

より好ましい実施形態において、Rは水素又はアルキルを表し、Aはチアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表し、Bはフェニル、フラニル、チエニル又はインドリルを表し、この芳香族基はヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、トリフルオロメチル、シアノ又はニトロで場合によって置換されていてもよく、Lは - C C - を表す。

【0043】

第7の好ましい実施形態において、本発明のジアザ - ビシクロヘプタンアリアル誘導体は、式Iにより表され、Rは水素又はアルキルを表し、Aはフェニル、チアジアゾリル、ピリジニル又はピリダジニルを表し、Bはアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び - NH(CO)R' からなる群から選択される置換基で場合によって1又は2回置換されているフェニル基を表し、Lは - O - 、 - S - 、 - S - CH₂ - 、 - SO - 、 - C C - 、 - NHCO - 、 - NHCONH - 又は - NH(SO₂) - を表す。

20

【0044】

より好ましい実施形態において、Rは水素又はアルキルを表し、Aはピリダジニルを表し、Bはアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び - NH(CO) - アルキルからなる群から選択される置換基で場合によって置換されているフェニルを表し、Lは - O - 、 - S - 、 - S - CH₂ - 、 - SO - 、 - C C - 、 - NHCO - 、 - NHCONH - 又は - NH(SO₂) - を表す。

30

【0045】

より好ましい実施形態において、Rは水素又はアルキルを表し、Aはピリダジニルを表し、Bはアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノアルキル、ハロ、トリハロアルキル、トリハロアルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ及び - NH(CO) - アルキルからなる群から選択される置換基で場合によって置換されているフェニルを表し、Lは - C C - を表す。

【0046】

最も好ましい実施形態において、本発明のジアザ - ビシクロヘプタンアリアル誘導体は

40

2 - (6 - フェニルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - (1S, 4S) - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン;

2 - メチル - 5 - (6 - フェニルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - (1S, 4S) - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン;

2 - [6 - (4 - フルオロ - フェニルエチニル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - メチル - (1S, 4S) - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン;

2 - [6 - (4 - メトキシ - フェニルエチニル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - メチル - (1S, 4S) - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン;

2 - メチル - 5 - (5 - フェニルエチニル - ピラジン - 2 - イル) - (1S, 4S) -

50

2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;
 2 - メチル - 5 - (5 - フェニルエチニル - ピリジン - 2 - イル) - (1 S , 4 S) -
 2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;
 2 - メチル - 5 - (5 - フェニルエチニル - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル) - (1 S , 4 S) - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;
 2 - メチル - 5 - (6 - チエン - 2 - イルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - (1 S , 4 S) - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;
 2 - (6 - フラン - 2 - イルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - メチル - (1 S , 4 S) - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;
 2 - メチル - 5 - (6 - チエン - 3 - イルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - (1 S , 4 S) - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;
 2 - (6 - フラン - 3 - イルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - メチル - (1 S , 4 S) - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;
 2 - メチル - 5 - (5 - フェニルエチニル - ピリミジン - 2 - イル) - (1 S , 4 S) - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;
 2 - メチル - 5 - (5 - フェニルエチニル - ピラジン - 2 - イル) - (1 S , 4 S) - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ; 又は
 5 - { 6 - [5 - メチル - (1 S , 4 S) - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル] - ピリダジン - 3 - イルエチニル } - 1 H - インドール ;
 又は鏡像異性体若しくはその鏡像異性体の混合物、又はその製薬上許容できる塩である。

【 0 0 4 7 】

本明細書に記載する実施形態の 2 つ又はそれ以上のあらゆる組合せは、本発明の範囲内であるとみなされる。

【 0 0 4 8 】

置換基の定義

本発明の状況において、ハロは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を意味する。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類似のトリハロ置換メチル基を意味する。

【 0 0 4 9 】

本発明の状況において、アルキル基は、1 価飽和線状又は枝分かれ炭化水素鎖を意味する。炭化水素鎖は、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などの 1 個から 18 個までの炭素原子 (C_{1-18} アルキル)、より好ましくは 1 個から 6 個までの炭素原子 (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、第二級ブチル及び第三級ブチルなどの C_{1-4} アルキル基を意味する。本発明の他の好ましい実施形態において、アルキルは、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 C_{1-3} アルキル基を意味する。

【 0 0 5 0 】

本発明の状況において、シクロアルキル基は、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などの、好ましくは 1 個から 7 個の炭素原子を含む環状アルキル基 (C_{1-7} シクロアルキル) を意味する。

【 0 0 5 1 】

本発明の状況において、シクロアルキル - アルキル基は、シクロアルキル基が上で定義したアルキル基上で置換されている、上で定義したシクロアルキル基を意味する。本発明の好ましいシクロアルキル - アルキル基の例としては、シクロプロピルメチル及びシクロプロピルエチルなどがある。

【 0 0 5 2 】

本発明の状況において、アルコキシ基は、アルキルが上で定義したとおりである、「アルキル - O - 」基を意味する。本発明の好ましいアルコキシ基の例としては、メトキシ及

びエトキシなどがある。

【0053】

本発明の状況において、シアノアルキル基は、アルキルが上で定義したとおりである、「-アルキル-CN」基を意味する。

【0054】

本発明の状況において、芳香族単環系又は二環系炭素環基は、単環式又は多環式芳香族炭化水素基を意味する。本発明の好ましいアリール基の例としては、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などがある。

【0055】

本発明の状況において、5～6員芳香族単環系複素環式は、その環構造において1つ又は複数のヘテロ原子を保有する5～6員ヘテロアリールを意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素(N)、酸素(O)及び硫黄(S)を含む。

10

【0056】

本発明の好ましい5～6員ヘテロアリール基は、フラニル、チエニル、セレノフェニル、ピロリル(アゾリル)、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルなどである。

【0057】

本発明のより好ましい5員ヘテロアリール基は、フラニル、チエニル、ピロリル(アゾリル)、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル及びチアジアゾリルなどである。

20

【0058】

本発明のより好ましい5員ヘテロアリール基は、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル及びチアジアゾリルなどである。

【0059】

本発明のより好ましい6員ヘテロアリール基は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びトリアジニルなどである。

【0060】

本発明の状況において、芳香族二環系複素環基は、その環構造に1つ又は複数のヘテロ原子を保有する二環系複素環基を意味する。本発明の状況において、「二環系複素環基」という用語は、1つ又は複数のヘテロ原子を含むベンゾ縮合5及び6員複素環基を含む。好ましいヘテロ原子は、窒素(N)、酸素(O)及び硫黄(S)を含む。

30

【0061】

本発明の好ましい二環系ヘテロアリール基は、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル及びイソキノリニルなどである。

【0062】

本発明のより好ましい二環系ヘテロアリール基は、インドリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾイミダゾリル及びベンゾチアゾリルなどである。

40

【0063】

本発明のより好ましい二環系ヘテロアリール基は、インドリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チエニル及びベンゾチアゾリルなどである。

【0064】

製薬上許容できる塩

本発明のジアザ-ピシクロヘプタンアリール誘導体は、意図される投与に適するあらゆる形態で提供することができる。適切な形態は、本発明の化合物の製薬上(すなわち、生理学的に)許容できる塩及びプレ又はプロドラッグの形態を含む。

【0065】

製薬上許容できる付加塩の例としては、制限なしに、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、

50

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、ケイ皮酸塩、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、メタンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩誘導体、ナフタレン酸塩、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無機及び有機酸付加塩などがある。そのような塩は、当技術分野でよく知られ、記載されている方法により生成させることができる。

【0066】

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などのアルカリ金属塩を含む。

10

【0067】

本発明の状況において、N含有化合物の「オニウム塩」も製薬上許容できる塩として考えられる。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-オニウム塩などである。

【0068】

立体異性体

本発明の化合物は、(+)及び(-)体並びにラセミ体で存在してよい。これらの異性体のラセミ体及び個々の異性体自体は、本発明の範囲内である。

【0069】

ラセミ体は、既知の方法及び技術により光学対掌体に分割することができる。ジアステレオマー塩を分離する1つの方法は、光学的に活性な酸を用い、塩基による処理により光学的に活性なアミン化合物を遊離させることである。ラセミ体を光学対掌体に分割する方法は、光学活性マトリックス上のクロマトグラフィーに基づいている。したがって、本発明のラセミ化合物は、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)塩の例えば、分別結晶化によりそれらの光学対掌体に分割することができる。

20

【0070】

本発明の化合物はまた、本発明の化合物と(+)若しくは(-)フェニルアラニン、(+)若しくは(-)フェニルグリシン、(+)若しくは(-)カンファン酸から誘導されたものなどの光学的に活性な活性化カルボン酸との反応によるジアステレオマーアミドの生成により、又は本発明の化合物と光学的に活性なクロロギ酸塩等との反応によるジアステレオマーカルバメートの生成により分割することができる。

30

【0071】

光学異性体を分割するさらなる方法は、当技術分野で知られている。そのような方法は、「鏡像異性体、ラセミ化合物及び分割(Enantiomers, Racemates, and Resolutions)」、John Wiley and Sons, New York(1981)においてJacques J、Collet A及びWilen Sによって記載されたものなどがある。

【0072】

光学活性化合物は、光学活性出発物質からも調製することができる。

【0073】

40

ジアザ二環系アリール誘導体を製造する方法

本発明のジアザ-ビスクロヘプタンアリール誘導体は、化学合成の従来の方法、例えば、実施例に記載されているものにより調製することができる。本願書に記載する方法用の出発物質は、知られているか、又は市販の化学物質から従来の方法により容易に調製することができる。

【0074】

また、本発明の1つの化合物は、従来の方法を用いて本発明の他の化合物に変換することができる。

【0075】

本明細書に記載する反応の最終生成物は、従来技術、例えば、抽出、結晶化、蒸留、

50

クロマトグラフィー等により分離することができる。

【0076】

生物学的活性

本発明は、そのリガンド及びモジュレーターがコリン作動性受容体、並びに特にニコチン様アセチルコリン受容体（nAChR）に関連する疾患若しくは障害の治療に有用である、ニコチン様受容体の新規なリガンド及びモジュレーターの提供を対象とする。

【0077】

それらの薬理学的プロファイルのため、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、内分泌障害、神経変性に関連する疾患、炎症、疼痛に関連する疾患、及び化学物質の乱用の打ち切りによって引き起こされる禁断症状のような多様な疾患若しくは障害の治療に有用である可能性がある。

10

【0078】

好ましい実施形態において、本発明の化合物は、中枢神経系に関連する疾患、障害又は状態の治療に用いる。そのような疾患又は障害としては、認知障害、学習障害、記憶障害及び不全、アルツハイマー病、注意欠陥、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、分裂病、分裂病に関連する認知若しくは注意欠陥障害、強迫性障害（OCD）、パニック障害、神経性食欲不振症、多食症及び肥満などの摂食障害、睡眠発作、侵害受容、AIDS痴呆、老年痴呆、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、不安、非OCD不安障害、けいれん性疾患、てんかん、神経変性疾患、一過性無酸素症、誘発性神経変性、神経障害、糖尿病性神経障害、ペリフェリック（peripheral）失読症、遅発性ジスキネジア、多動、軽度疼痛、中等度若しくは重度疼痛、急性、慢性若しくは再発性の疼痛、片頭痛により引き起こされる疼痛、術後痛、幻影肢痛、炎症性痛、神経因性疼痛、慢性頭痛、中枢痛、糖尿病性神経障害に、治療後神経痛に、若しくは末梢神経損傷に関連する疼痛、多食症、外傷後症候群、社会への恐怖、睡眠障害、偽痴呆、ガンザー症候群、月経前症候群、黄体後期症候群、慢性疲労症候群、無言症、抜毛癖、時差ボケ、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、多動、早漏、勃起障害、高血圧、炎症性疾患、炎症性皮膚障害、座瘡、酒さ、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、下痢、又はタバコなどのニコチン含有製品、ヘロイン、コカイン及びモルヒネなどのオピオイド、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嗜癖性物質の使用の打ち切りによって引き起こされる禁断症状がある。

20

30

【0079】

より好ましい実施形態において、疾患、障害又は状態は、急性、慢性若しくは再発性の軽度若しくは中等度若しくは重度の疼痛、片頭痛により引き起こされる疼痛、術後痛、幻影肢痛、炎症性痛、神経因性疼痛、慢性頭痛、中枢痛、糖尿病性神経障害、治療後神経痛、若しくは末梢神経損傷に関連する疼痛である。

【0080】

より好ましい実施形態において、疾患、障害又は状態は、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、多動、早漏又は勃起障害に関連する。

40

【0081】

より好ましい実施形態において、疾患、障害又は状態は、神経変性疾患、一過性無酸素症又は誘発性神経変性である。

【0082】

より好ましい実施形態において、疾患、障害又は状態は、炎症性障害、炎症性皮膚障害、座瘡、酒さ、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎又は下痢である。

【0083】

さらにより好ましい実施形態において、疾患、障害又は状態は、糖尿病性神経障害、分裂病、分裂病に関連する認知若しくは注意欠陥障害又はうつ病である。

【0084】

50

さらなるより好ましい実施形態において、疾患、障害又は状態は、嗜癮性物質、ニコチン含有製品、タバコ、オピオイド、ヘロイン、コカイン、モルヒネ、ベンゾジアゼピン若しくはベンゾジアゼピン様薬物又はアルコールの使用の打ち切りによって引き起こされる禁断症状に関連する。

【0085】

さらなるより好ましい実施形態において、疾患、障害又は状態は、疼痛、神経障害性疼痛、糖尿病性神経障害、分裂病、分裂病に関連する認知/注意欠陥障害又はうつ病である。

【0086】

最後に、本発明の化合物は、嗜癮性物質の使用の打ち切りによって引き起こされる禁断症状の治療、予防又は軽減に有用である可能性がある。そのような嗜癮性物質は、タバコなどのニコチン含有製品、ヘロイン、コカイン及びモルヒネなどのオピオイド、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などである。嗜癮性物質からの禁断症状は、一般的に、不安及び欲求不満、怒り、不安、集中困難、情動不安、心拍数の低下及び食欲亢進並びに体重増加を特徴とする外傷性経験である。

【0087】

この状況において、「治療」は、離脱症状及び禁断の治療、防止、予防及び軽減並びに嗜癮物質の摂取量の自発的減少をもたらす治療を含む。

【0088】

他の態様において、本発明の化合物は、例えば、様々な組織におけるニコチン様受容体の同定及び位置推定のための診断薬として用いる。

【0089】

薬剤有効成分(API)の適切な用量は、約0.1~約1000mg API/日、より好ましくは約10~約500mg API/日、最も好ましくは約30~約100mg API/日の範囲内にあるが、投与の正確な方式、投与される形態、考慮される適応、対象及び特に当対象の体重並びにさらに担当する医師又は獣医の好み及び経験に依存することが現在予想される。

【0090】

本発明の好ましい化合物は、マイクロモル以下及びマイクロモル範囲で、すなわち、1μM以下から約100μMの範囲で生物学的活性を示す。

【0091】

薬剤組成物

他の態様において、本発明は、治療有効量の本発明のジアザ-ビスクロヘプタンアリアル誘導体を含む新規な薬剤組成物を提供する。

【0092】

治療用の本発明の化合物は生の化合物の形で投与することができるが、該有効成分を場合によって生理学的に許容できる塩の形態で、1つ又は複数のアジュバント、添加剤、担体、緩衝剤、希釈剤及び/又は他の通常の薬剤補助物質とともに薬剤組成物に導入することが好ましい。

【0093】

好ましい実施形態において、本発明は、本発明のジアザ-ビスクロヘプタンアリアル誘導体又は製薬上許容できる塩若しくはその誘導体を、1つ若しくは複数の製薬上許容できる担体と一緒に、及び場合によって、当技術分野で知られ、使用されている他の治療及び/又は予防用成分を含む薬剤組成物を提供する。担体は、製剤の他の成分と適合性があり、その受容者に対して害がないという意味において「許容でき」なければならない。

【0094】

本発明の薬剤組成物は、所望の療法に適するあらゆる都合のよい経路により投与することができる。好ましい投与経路は、特に錠剤、カプセル剤、ドラジェ、散剤若しくは液体の形態での経口投与、並びに非経口投与、特に、皮膚、皮下、筋肉内又は静脈内注射を含む。本発明の薬剤組成物は、所望の製剤に適切な標準的方法及び従来技術を用いて当業

10

20

30

40

50

者が製造することができる。所望の場合、有効成分の持続的放出をもたらすように構成されている組成物を用いることができる。

【0095】

製剤及び投与に関するさらなる技術の詳細は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA)の最新版に見いだすことができる。

【0096】

実際の用量は、治療する疾患の性質及び重症度に依存し、医師の裁量の範囲内であり、所望の治療効果を得るための本発明の個別の状況に対する用量の調節によって異なる可能性がある。しかし、現在のところ、個別の投与につき約0.1～約500mg、好ましくは約1～約100mg、最も好ましくは約1～約10mgの有効成分を含む薬剤組成物が治療に適すると予想される。

10

【0097】

有効成分は、1日当たり1又は数回投与することができる。十分な結果は、特定の例において、 $0.1 \mu\text{g} / \text{kg i.v.}$ 及び $1 \mu\text{g} / \text{kg p.o.}$ と低い用量で得ることができる。用量範囲の上限は、現在のところ、約10mg/kg i.v.及び100mg/kg p.o.であると考えられる。好ましい範囲は、約 $0.1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim$ 約10mg/kg / 日 i.v.及び約 $1 \mu\text{g} / \text{kg} \sim$ 約100mg/kg / 日 p.o.である。

【0098】

治療方法

20

本発明のジアザ-ピシクロヘプタンアリアル誘導体は、有用なニコチン様及びモノアミン受容体モジュレーターであり、したがって、コリン作用性機能不全を伴う一連の疾患並びにnAChRモジュレーターの作用に反応する一連の障害の治療に有用である。

【0099】

他の態様において、本発明は、ヒトを含む動物生体の、コリン作動性受容体及び/又はモノアミン受容体の調節に反応する疾患、障害又は状態の治療、予防若しくは軽減の方法であって、それを必要とするヒトを含むそのような動物生体に有効な量の本発明のジアザ-ピシクロヘプタンアリアル誘導体を投与することを含む方法を提供する。

【0100】

好ましい実施形態において、疾患、障害又は状態は、中枢神経系に関連する。

30

【0101】

好ましい実施形態において、疾患、障害又は状態は、不安、認知障害、学習障害、記憶障害及び不全、アルツハイマー病、注意欠陥、注意欠陥多動性障害、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、ジルドラトレット症候群、うつ病、躁病、躁うつ病、分裂病、強迫性障害(OCD)、パニック障害、神経性食欲不振症、多食症及び肥満などの摂食障害、睡眠発作、侵害受容、AIDS痴呆、老年痴呆、peripheric神経障害、自閉症、失読症、遅発性ジスキネジア、多動、てんかん、多食症、外傷後症候群、社会への恐怖、睡眠障害、偽痴呆、ガンザー症候群、月経前症候群、黄体後期症候群、慢性疲労症候群、無言症、抜毛癖及び時差ボケである。

【0102】

40

他の好ましい実施形態において、疾患、障害又は状態は、平滑筋収縮に関連し、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、多動、早漏及び勃起不全などである。

【0103】

第3の好ましい実施形態において、疾患、障害又は状態は、甲状腺中毒症、褐色細胞腫、高血圧及び不整脈などの内分泌系に関連するものである。

【0104】

第4の好ましい実施形態において、疾患、障害又は状態は、一過性無酸素症及び誘発性神経変性などの神経変性障害である。

【0105】

50

第5の好ましい実施形態において、疾患、障害又は状態は、座瘡及び酒さなどの炎症性皮膚障害、クローン病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎並びに下痢などの炎症性疾患である。

【0106】

第6の好ましい実施形態において、疾患、障害又は状態は、急性、慢性又は再発性の軽度、中等度又は重度疼痛、並びに片頭痛により引き起こされる疼痛、術後痛及び幻影肢痛である。

【0107】

第7の好ましい実施形態において、疾患、障害又は状態は、タバコなどのニコチン含有製品、ヘロイン、コカイン及びモルヒネなどのオピオイド、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嗜癖性物質の使用の打ち切りによって引き起こされる禁断症状に関連する。

10

【0108】

適切な用量範囲は、0.1～1000mg/日、10～500mg/日、及び特に30～100mg/日で、通常のように、投与の正確な方式、投与される形態、投与の対象となる適応症、当対象及び当対象の体重並びにさらに担当する医師又は獣医の好み及び経験に依存することが現在予想される。

【0109】

十分な結果は、特定の例において、0.005mg/kg i.v.及び0.01mg/kg p.o.と低い用量で得ることができる。用量範囲の上限は、約10mg/kg i.v.及び100mg/kg p.o.である。好ましい範囲は、約0.001～約1mg/kg i.v.及び約0.1～約10mg/kg p.o.である。

20

【実施例】

【0110】

本発明は、請求の範囲に記載されている本発明の範囲に限定することを意図するものでない以下の実施例に関してさらに説明する。

【0111】

(実施例1)

調製例

空気に敏感な試薬又は中間体が関係するすべての反応は、窒素雰囲気中及び無水溶媒中で行わせた。硫酸マグネシウムを後処理における乾燥剤として用い、溶媒を減圧下で蒸発させた。

30

【0112】

2-[6-プロモ-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-ビシクロ[2.2.1]-ヘプタン(中間体化合物)

(1S,4S)-2,5-ジアザ-ビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(3.0g、15.1mmol)、3,6-ジプロモピリダジン(3.6g、15.1mmol)及びジオキサン(15ml)の混合物を90℃で3日間撹拌した。粗生成物塩をろ過した。水性水酸化ナトリウム(50ml、1M)を固体物質に加えた。混合物をジクロロメタン(3×50ml)で抽出した。ジクロロメタン、メタノール及び濃アンモニア(89:10:1)を用いたシリカゲル上クロマトグラフィーにより、遊離塩基としての表題化合物を得た。収量1.71g(32%)。

40

【0113】

5-[6-フェニルエチニル-ピリダジン-3-イル]-(1S,4S)-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]-ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(中間体化合物)

2-[6-プロモ-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-ビシクロ-[2.2.1]-ヘプタン(2.0g、5.6mmol)、フェニルアセチレン(2.4ml、22.6mmol)、パラダサイクル(105mg、0.11mmol)、CuI(106mg、0.56mmol)、ジイソプロピルエチ

50

ルアミン (0 . 9 7 m l 、 5 . 6 m モル) 及びジオキサン (2 0 m l) の混合物を 1 0 0 で 4 0 時間攪拌した。水性水酸化ナトリウム (5 0 m l 、 1 M) を加えた。混合物をジクロロメタン (3 × 5 0 m l) で抽出した。ジクロロメタン、メタノール及び濃アンモニア (8 9 : 1 0 : 1) を用いたシリカゲル上クロマトグラフィーにより、遊離塩基としての表題化合物を得た。収量 1 . 0 g (4 8 %) 。

【 0 1 1 4 】

2 - (6 - フェニルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンフマル酸塩 (化合物 1)

5 - [6 - フェニルエチニル - ピリダジン - 3 - イル] - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 . 9 5 g 、 5 . 2 m モル) 、トリフルオロ酢酸 (8 . 0 m l 、 1 0 4 m モル) 及びジクロロメタン (2 0 m l) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。水性水酸化ナトリウム (2 0 m l 、 4 M) を加えた。混合物をジクロロメタン (3 × 2 0 m l) で抽出した。ジクロロメタン、メタノール及び濃アンモニア (8 9 : 1 0 : 1) を用いたシリカゲル上クロマトグラフィーにより、遊離塩基としての表題化合物を得た。収量 0 . 8 5 g (5 9 %) 。対応する塩は、フマル酸を飽和させたジエチルエーテル及びメタノール混合物 (9 : 1) を加えることによって得た。融点 1 7 3 . 1 ~ 1 7 4 . 4 。

【 0 1 1 5 】

2 - メチル - 5 - (6 - フェニルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンフマル酸塩 (化合物 2)

2 - (6 - フェニルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン (0 . 8 5 g 、 3 . 1 m モル) 、フマル酸 (2 0 m l) 及びホルムアルデヒド (2 0 m l) の混合物を還流下で 1 5 時間攪拌した。混合物を蒸発した。水性水酸化ナトリウム (2 0 m l 、 4 M) を加えた。混合物をジクロロメタン (3 × 2 0 m l) で抽出した。ジクロロメタン、メタノール及び濃アンモニア (8 9 : 1 0 : 1) を用いたシリカゲル上クロマトグラフィーにより、遊離塩基としての表題化合物を得た。収量 0 . 2 5 g (2 8 %) 。対応する塩は、フマル酸を飽和させたジエチルエーテル及びメタノール混合物 (9 : 1) を加えることによって得た。融点 2 1 1 ~ 1 1 2 。

【 0 1 1 6 】

これにより同様にして、以下の化合物を合成することができる。

2 - [6 - (4 - フルオロ - フェニルエチニル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - メチル - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - [6 - (4 - メトキシ - フェニルエチニル) - ピリダジン - 3 - イル] - 5 - メチル - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - メチル - 5 - (5 - フェニルエチニル - ピラジン - 2 - イル) - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - メチル - 5 - (5 - フェニルエチニル - ピリジン - 2 - イル) - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - メチル - 5 - (5 - フェニルエチニル - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル) - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - メチル - 5 - (6 - チエン - 2 - イルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - (6 - フラン - 2 - イルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - メチル - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - メチル - 5 - (6 - チエン - 3 - イルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - (6 - フラン - 3 - イルエチニル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - メチル - (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;

2 - メチル - 5 - (5 - フェニルエチニル - ピリミジン - 2 - イル) - (1 S , 4 S)

- 2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ;
 2 - メチル - 5 - (5 - フェニルエチニル - ピラジン - 2 - イル) - (1 S , 4 S) -
 2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン ; 及び
 5 - { 6 - [5 - メチル - (1 S , 4 S) - 2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1]
 ヘプト - 2 - イル] - ピリダジン - 3 - イルエチニル } - 1 H - インドール。

【 0 1 1 7 】

(実施例 2)

ラット脳における ^3H - - ブンガロトキシン結合の *in vitro* 阻害

この実施例では、本発明の化合物のニコチン様受容体の γ サブタイプへの結合親和力を測定する。

10

【 0 1 1 8 】

- ブンガロトキシンは、コブラ科ヘビであるブンガラスマルチシンクタス (*Bungarus multicinctus*) の毒液から分離されたペプチドである。 - ブンガロトキシンは、ニューロン及び神経筋ニコチン様受容体に対して高い親和力を有し、強力な拮抗薬として作用する。 ^3H - - ブンガロトキシン標識ニコチン様アセチルコリン受容体は、脳に認められる γ サブユニットイソ型及び神経筋接合部における α_1 イソ型によって形成されている。

【 0 1 1 9 】

組織の調製

調製は、0 ~ 4 で行った。雄 *Wistar* ラット (150 ~ 250 g) の大脳皮質を、 *Ultra-Turrax* ホモジナイザーを用いて 118 mM NaCl 、4.8 mM KCl 、1.2 mM MgSO_4 及び 2.5 mM CaCl_2 を含む 15 ml の 20 mM *Hepes* 緩衝液 (pH 7.5) 中で 10 秒間ホモジナイズする。組織懸濁液を 27000 $\times g$ で 10 分間遠心分離にかけ、上清を捨て、ペレットを 20 ml の新しい緩衝液で 27000 $\times g$ での 10 分間の遠心分離により 2 回洗浄し、次いで、最終ペレットを 0.01% BSA を含む新しい緩衝液 (最初の組織 1 g 当たり 35 ml) に再懸濁し、結合アッセイに用いる。

20

【 0 1 2 0 】

アッセイ

ホモジネートの一部 500 μl を 25 μl の試験溶液及び 25 μl の ^3H - - ブンガロトキシン (2 nM、最終濃度) に加え、混合し、37 で 2 時間インキュベートする。(-) - ニコチン (1 mM、最終濃度) を用いて非特異的結合を測定する。インキュベーションの後、試料を 0.05% PEI を含む 5 ml の氷冷 *Hepes* 緩衝液に加え、*Whatman GF/C* ガラス繊維フィルター (0.1% PEI に少なくとも 6 時間あらかじめ浸漬) 上に吸引下で直接注加し、2 \times 5 ml 氷冷緩衝液で直ちに洗浄する。

30

【 0 1 2 1 】

フィルター上の放射能の量を従来の液体シンチレーション計数法により測定する。特異的結合は、総結合から非特異的結合を差し引いたものである。

【 0 1 2 2 】

試験値を IC_{50} (^3H - - ブンガロトキシンの特異的結合を 50% 抑制する被験物質の濃度) として示す。

40

【 0 1 2 3 】

これらの実験の結果を下の表 1 に示す。

【 0 1 2 4 】

表 1

^3H - - ブンガロトキシン結合の阻害

【表 1】

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)
2	2.0

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/050873

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/08 A61K31/4995 A61P25/28		
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, PAJ, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/094831 A (NEUROSEARCH) 20 November 2003 (2003-11-20) page 2, line 1 - line 20; claims; examples	1-18
Y	EP 1 359 152 A (ABBOTT LABORATORIES) 5 November 2003 (2003-11-05) page 2 - page 3; claims; example 21	1-18
Y	WO 00/34284 A (SANOFI-SYNTHELABO) 15 June 2000 (2000-06-15) cited in the application page 15 - page 20; claims; examples 4-7; table 1	1-18
Y	US 5 478 939 A (TRYBULSKI ET. AL.) 26 December 1995 (1995-12-26) column 1, line 1 - column 2, line 5; claims; examples	1-18
-/--		
<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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16 May 2006		23/05/2006
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 Helps, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/050873

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/011654 A (XENON PHARMACEUTICALS) 10 February 2005 (2005-02-10) claims; examples	1-15
A	WO 2005/011657 A (XENON PHARMACEUTICALS) 10 February 2005 (2005-02-10) claims; examples	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/050873

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18(part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 18 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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/050873

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2003094831	A	20-11-2003	AU 2003223927 A1	11-11-2003
			CA 2480488 A1	20-11-2003
			CN 1653068 A	10-08-2005
			EP 1506200 A2	16-02-2005
			JP 2005524713 T	18-08-2005
			MX PA04010966 A	25-01-2005
			US 2005131236 A1	16-06-2005
EP 1359152	A	05-11-2003	SI 1147112 T1	30-04-2004
WO 0034284	A	15-06-2000	AT 261972 T	15-04-2004
			AU 1392900 A	26-06-2000
			DE 69915693 D1	22-04-2004
			EP 1144413 A1	17-10-2001
			FR 2786769 A1	09-06-2000
			JP 2002531568 T	24-09-2002
			US 6635645 B1	21-10-2003
US 5478939	A	26-12-1995	NONE	
WO 2005011654	A	10-02-2005	AU 2004261250 A1	10-02-2005
			CA 2533898 A1	10-02-2005
			EP 1651605 A2	03-05-2006
WO 2005011657	A	10-02-2005	AU 2004261268 A1	10-02-2005
			CA 2533901 A1	10-02-2005
			EP 1651620 A2	03-05-2006

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 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
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 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 11/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/16	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 15/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 17/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
	A 6 1 P 25/32	

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

- (72)発明者 ペータース、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 ティーマーマン、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 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 ニールセン、エルセベット、オステルガード

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 ダイフリング、ティノ

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) 4C050 AA03 BB04 CC04 EE02 FF01 GG01 HH02 HH03 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 CB03 MA02 MA05 NA14 ZA02 ZA03 ZA05
ZA06 ZA08 ZA12 ZA14 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA21 ZA38
ZA60 ZA62 ZA66 ZA72 ZA89 ZA94 ZC39 ZC42 ZC54