

【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19年11月8日(2007.11.8)

【公表番号】特表2003-512374(P2003-512374A)

【公表日】平成15年4月2日(2003.4.2)

【出願番号】特願2001-531833(P2001-531833)

【国際特許分類】

C 0 7 D 453/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/439 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (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 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (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 25/34 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 453/02

A 6 1 K 31/439

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/34

C 0 7 D 519/00 3 0 1

C 0 7 M 7:00

C 0 7 M 9:00

【手続補正書】

【提出日】平成19年9月11日(2007.9.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

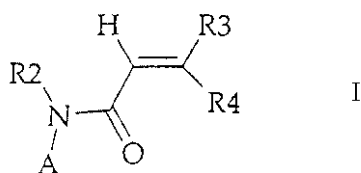
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 I

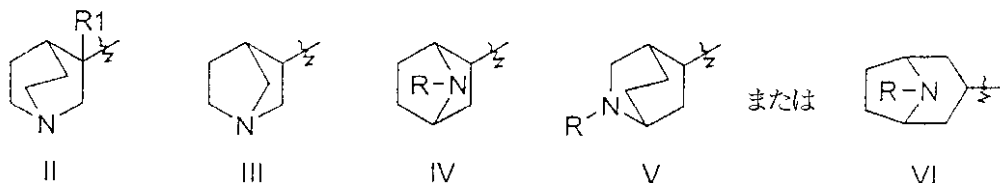
【化 1】



の化合物またはその鏡像体および医薬的に許容できるその塩：

[式中、A は式 II、III、IV、V または VI

【化 2】



の基を表わし、

R は水素またはメチルであり；

R^1 および R^2 は、それぞれ別個に水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 および R^4 は、それぞれ別個に水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは SAr であるが、ただし R^3 および R^4 の少なくとも 1 つは SAr であることを条件とし；

Ar は、0 から 3 つの窒素原子、0 もしくは 1 つの酸素原子、および 0 もしくは 1 つの硫黄原子を含む 5 員もしくは 6 員芳香環またはヘテロ芳香環、または 0 から 4 つの窒素原子、0 から 1 つの酸素原子、および 0 から 1 つの硫黄原子を含む 8、9 もしくは 10 員縮合芳香環またはヘテロ芳香環系で、これらは場合によって、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $-CO_2R^5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR^8$ から選ばれる 1 つまたは 2 つ以上の置換基で置換されていてもよく；

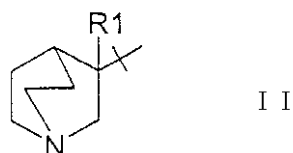
R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、それぞれ別個に水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NHR^{10}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-SO_2R^{12}$ であるか、または、

R^6 および R^7 は一緒になって $(CH_2)_jQ(CH_2)_k$ (式中 Q は O、S、 NR^{13} または結合であり、j は 2 から 7 であり、k は 0 から 2 である) であり；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、それぞれ別個に $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリールまたはヘテロアリールである]。

【請求項 2】 A が式 II

【化 3】



の基である請求項 1 に記載の化合物またはその鏡像体、および製薬上許容され得るその塩。

【請求項 3】 R^1 、 R^2 、および R^3 、 R^4 のうちの 1 つが水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】 Ar が、0 から 3 つの窒素原子、0 もしくは 1 つの酸素原子、および 0 もしくは 1 つの硫黄原子を含む 5 員もしくは 6 員芳香環またはヘテロ芳香環 (フェニル

、2 - ピリジルまたは2 - ピリミジニルを含む)であって、これらのいずれも場合によって水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $-CO_2R^5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR^8$ から選ばれる1つまたは2つ以上の置換基で置換されていてもよい請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 Arがヘテロ芳香環である請求項4に記載の化合物。

【請求項6】 Arが、0から2つの窒素原子を含む6員芳香環またはヘテロ芳香環である、請求項4に記載の化合物。

【請求項7】 化合物が、以下の化合物またはその鏡像体および製薬上許容され得るその塩である請求項1に記載の化合物：

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (フェニルチオ)プロペンアミド]ヒドロクロリド；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (4 - メチルフェニルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (4 - メチルフェニルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (3 - メチルフェニルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (3 - メチルフェニルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (2 - メチルフェニルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (2 - メチルフェニルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (4 - メトキシフェニルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (4 - メトキシフェニルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (3 - メトキシフェニルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (3 - メトキシフェニルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (2 - メトキシフェニルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (2 - ピリジルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (2 - ピリジルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (4 - ピリジルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (4 - ピリジルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (2 - ピリミジニルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (2 - ピリミジニルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (2 - メチル - 3 - フラニルチオ)プロペンアミド]；

N - (1 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (2 - メチル -

3 - フラニルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (2 - イミダゾリルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (フェニルチオ) - 3 - (メチル)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (2 - ベンゾチアゾリルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (2 - ベンゾチアゾリルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (1 - メチル - 2 - イミダゾリルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (1 - メチル - 2 - イミダゾリルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾル - 2 - イルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾル - 2 - イルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (4 - クロロフェニルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (2 - チアゾリルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (2 - チエニルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (2 - チエニルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (2 - ベンゾオキサゾリルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (2 - ベンゾオキサゾリルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 2 - ピリミジニルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (4 - フルオロフェニルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (4 - フルオロフェニルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (2 - チアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニルチオ)プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (2 - チアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (3 - フルオロフェニルチオ)プロペンアミド];

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (3 - フルオロフェニルチオ)プロペンアミド]。

【請求項 8】 化合物が以下の化合物またはその鏡像体、およびその製薬上許容され得る塩である、請求項 1 に記載の化合物:

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (フェニルチオ)プロペンアミド]ヒドロクロリド;

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (4 - メチルフェニルチオ)プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (4 - メ

チルフェニルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[Z-3-(3-メチルフェニルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[E-3-(3-メチルフェニルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[Z-3-(2-メチルフェニルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[E-3-(2-メチルフェニルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[Z-3-(4-メトキシフェニルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[E-3-(4-メトキシフェニルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[Z-3-(3-メトキシフェニルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[E-3-(3-メトキシフェニルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[Z-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[E-3-(2-メトキシフェニルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[Z-3-(2-ピリジルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[E-3-(2-ピリジルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[Z-3-(4-ピリジルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[E-3-(4-ピリジルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[Z-3-(2-ピリミジニルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[E-3-(2-ピリミジニルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[Z-3-(2-メチル-3-フラニルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[E-3-(2-メチル-3-フラニルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[E-3-(2-イミダゾリルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[Z-3-(フェニルチオ)-3-(メチル)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[Z-3-(2-ベンゾチアゾリルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[E-3-(2-ベンゾチアゾリルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[Z-3-(1-メチル-2-イミダゾリルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[E-3-(1-メチル-2-イミダゾリルチオ)プロペンアミド];

(R)-N-(1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)[Z-3-(5-メ

チル - 1, 3, 4 - チアジアゾル - 2 - イルチオ) プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾル - 2 - イルチオ) プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (4 - クロロフェニルチオ) プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (2 - チアゾリルチオ) プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (2 - チエニルチオ) プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (2 - チエニルチオ) プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (2 - ベンゾオキサゾリルチオ) プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (2 - ベンゾオキサゾリルチオ) プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 2 - ピリミジニルチオ) プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (4 - フルオロフェニルチオ) プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (4 - フルオロフェニルチオ) プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (2 - チアゾロ [4, 5 - b] ピリジニルチオ) プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (2 - チアゾロ [4, 5 - b] ピリジニルチオ) プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (3 - フルオロフェニルチオ) プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (3 - フルオロフェニルチオ) プロペンアミド]。

【請求項 9】 化合物が、以下の化合物または、その鏡像体およびその製薬上許容され得る塩である請求項 1 に記載の化合物:

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (2 - ピリジニルチオ) プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [E - 3 - (2 - ピリジニルチオ) プロペンアミド];

(R) - N - (1 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル) [Z - 3 - (2 - ピリミジニルチオ) プロペンアミド]。

【請求項 10】 不活性な製薬上許容され得る希釈剤または担体と混合されている、請求項 1 ~ 9 のいずれかの項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 11】 精神疾患または知的障害疾患の治療または予防に使用される請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】 7 ニコチン受容体を活性化させることが有益なヒトの疾患もしくはは症状の治療または予防に使用される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】 アルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意欠如、記憶喪失、注意欠陥過活動障害、リウイ体痴呆、不安、精神分裂病、躁病もしくは躁うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、ツレット症候群、コリン作動性シナプスが減少する神経変性疾患、時差ボケ、禁煙、ニコチン中毒 (ニコチン含有製品に暴露されたことによるものを含む)、痛み、または潰瘍性大腸炎の治療または予防に使用される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】 アルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意欠如、リウイ体痴

呆、記憶喪失または注意欠陥過活動障害の治療または予防に使用される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】 不安、精神分裂病、または躁病もしくは躁うつ病の治療または予防に使用される請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】 パーキンソン病、ハンチントン病、ツレット症候群、またはコリン作動性シナプスが減少する神経変性疾患の治療または予防に使用される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】 時差ボケ、ニコチン中毒（ニコチン含有製品に暴露されたことによるものを含む）、痛み、または潰瘍性大腸炎の治療または予防に使用される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】 アルツハイマー病の治療または予防に使用される請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】 精神疾患または知能障害疾患の治療または予防のための医薬の製造における請求項 1～9 のいずれかの項に記載の化合物の使用。

【請求項 20】 7ニコチン受容体を活性化させることが有益なヒトの疾患もしくは症状の治療または予防のための医薬の製造における請求項 1～9 のいずれかの項に記載の化合物の使用。

【請求項 21】 アルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意欠如、記憶喪失、注意欠陥過活動障害、リウイ体痴呆、不安、精神分裂病、躁病もしくは躁うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、ツレット症候群、コリン作動性シナプスが減少する神経変性疾患、時差ボケ、禁煙、ニコチン中毒（ニコチン含有製品に暴露されたことによるものを含む）、痛み、または潰瘍性大腸炎の治療または予防のための医薬の製造における請求項 1～9 のいずれかの項に記載の化合物の使用。

【請求項 22】 症状または疾患が、アルツハイマー病、学習障害、認知障害、注意欠如、記憶喪失、リウイ体痴呆または注意欠陥過活動障害である、請求項 21 に記載の使用。

【請求項 23】 疾患が、不安、精神分裂病、または躁病もしくは躁うつ病である請求項 21 に記載の使用。

【請求項 24】 疾患が、パーキンソン病、ハンチントン病、ツレット症候群、またはコリン作動性シナプスが減少する神経変性疾患である請求項 21 に記載の使用。

【請求項 25】 症状または疾患がアルツハイマー病である請求項 21 に記載の使用。

【請求項 26】 症状または疾患が、時差ボケ、ニコチン中毒（ニコチン含有製品に暴露されたことによるものを含む）、痛み、または潰瘍性大腸炎である、請求項 21 に記載の使用。