

(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2009-526024

(P2009-526024A)

(43) 公表日 平成21年7月16日(2009.7.16)

| (51) Int.Cl.                 | F I               | テーマコード (参考) |
|------------------------------|-------------------|-------------|
| <b>C07D 451/14 (2006.01)</b> | C07D 451/14 C S P | 4C064       |
| <b>A61P 25/28 (2006.01)</b>  | A61P 25/28        | 4C086       |
| <b>A61P 25/18 (2006.01)</b>  | A61P 25/18        |             |
| <b>A61P 25/24 (2006.01)</b>  | A61P 25/24        |             |
| <b>A61P 25/16 (2006.01)</b>  | A61P 25/16        |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く

|               |                              |          |  |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号     | 特願2008-553777 (P2008-553777) | (71) 出願人 | 505377201<br>ノイロサーチ アクティブゼルスカブ<br>デンマーク国 デイケイ - 2750<br>バレラップ, ペレルストラップベユ 93 |
| (86) (22) 出願日 | 平成19年2月9日 (2007.2.9)         | (74) 代理人 | 110000855<br>特許業務法人浅村特許事務所   |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成20年7月28日 (2008.7.28)       | (74) 代理人 | 100066692<br>弁理士 浅村 皓  |
| (86) 国際出願番号   | PCT/EP2007/051272            | (74) 代理人 | 100072040<br>弁理士 浅村 肇  |
| (87) 国際公開番号   | W02007/090888                | (74) 代理人 | 100102897<br>弁理士 池田 幸弘   |
| (87) 国際公開日    | 平成19年8月16日 (2007.8.16)       | (74) 代理人 | 100088926<br>弁理士 長沼 暉夫   |
| (31) 優先権主張番号  | PA200600190                  |          |  |
| (32) 優先日      | 平成18年2月10日 (2006.2.10)       |          |  |
| (33) 優先権主張国   | デンマーク (DK)                   |          |  |
| (31) 優先権主張番号  | 60/771, 890                  |          |  |
| (32) 優先日      | 平成18年2月10日 (2006.2.10)       |          |  |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          |  |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストとしての3-ヘテロアリアルール-3, 9-ジアザピシクロ [3.3.1] ノナン誘導体

(57) 【要約】

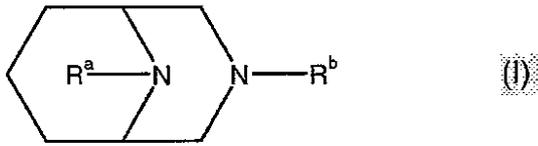
本発明は、ニコチン性アセチルコリン受容体におけるコリン作動性リガンド並びにモノアミン受容体及びトランスポーターのモジュレーターであることが見出されている新規3, 9-ジアザピシクロ [3.3.1] ノナン誘導体に関する。その薬理的プロファイルによって、本発明の化合物は、中枢神経系 (CNS)、末梢神経系 (PNS) のコリン作動系に関する疾患又は障害、平滑筋収縮に関する疾患又は障害、内分泌疾患又は障害、神経変性に関する疾患又は障害、炎症、疼痛、及び化学物質の乱用の停止により引き起こされる禁断症状に関する疾患又は障害など様々な疾患又は障害の治療に有用であり得る。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の 3 , 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体、

## 【化 1】



10

任意のその異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容されるその塩 [ 式中、

$R^a$  は、水素又はアルキルを表し、このアルキルは、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル及びアルキニルからなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基によって場合によっては置換されており、

$R^b$  は、単環式ヘテロアリアル基を表し、このヘテロアリアル基は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシ - アルキル、シクロアルコキシ - アルキル、アルケノキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル - カルボニル、 $-NR'R''$ 、 $-(C=O)NR'R''$  及び  $-NR'(C=O)R''$  からなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基によって場合によっては置換されており、ここで、互いに独立な  $R'$  及び  $R''$  は水素又はアルキルである ]。

20

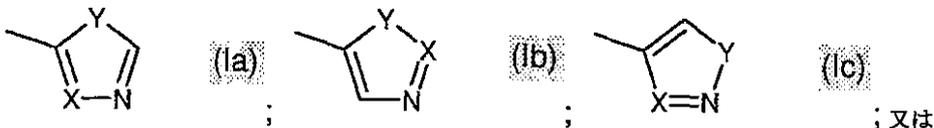
## 【請求項 2】

$R^a$  が水素又はアルキルを表す、請求項 1 に記載の 3 , 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体。

## 【請求項 3】

$R^b$  が、式 I a、I b 若しくは I c の 5 員単環式ヘテロアリアル基

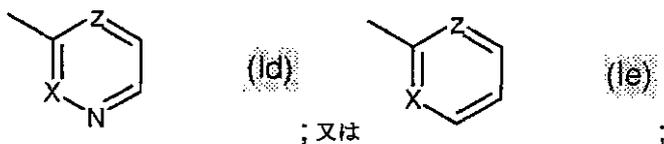
## 【化 2】



30

式 I d 若しくは I e の 6 員単環式ヘテロアリアル基を表し、

## 【化 3】



40

ここで、X 及び Z は、互いに独立に、CH 又は N を表し、

Y は O、S、Se 又は NH を表し、

このヘテロアリアル基は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシ - アルキル、シクロ

50

アルコキシ - アルキル、アルケノキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル - カルボニル、 $-NR'R''$ 、 $-(C=O)NR'R''$  及び  $-NR'(C=O)R''$  からなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基によって場合によっては置換されており、ここで、互いに独立な  $R'$  及び  $R''$  は水素又はアルキルである、請求項 1 又は 2 のいずれか一項に記載の 3, 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体。

【請求項 4】

$R^b$  が、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、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、若しくは 1, 3, 4 - チアジアゾリルから選択される 5 員単環式ヘテロアリアル基、又は  
ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル若しくはピラジニルから選択される 6 員単環式ヘテロアリアル基を表し、

このヘテロアリアル基は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシ - アルキル、シクロアルコキシ - アルキル、アルケノキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル - カルボニル、 $-NR'R''$ 、 $-(C=O)NR'R''$  及び  $-NR'(C=O)R''$  からなる群から独立に選択される置換基によって場合によっては 1 回又は 2 回置換されており、ここで、互いに独立な  $R'$  及び  $R''$  は水素又はアルキルである、請求項 3 に記載の 3, 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体。

【請求項 5】

単環式ヘテロアリアル基が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケノキシ、アルキル、シクロアルキル及びアルキル - カルボニルから選択される置換基によって 1 回又は 2 回場合によっては置換されている、請求項 4 に記載の 3, 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体。

【請求項 6】

$R^b$  が、ハロ、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルケノキシ及びノ又はアルキル - カルボニルで 1 回又は 2 回場合によっては置換された、ピリジニル、ピリダジニル又はピリミジニルを表す、請求項 4 に記載された 3, 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体。

【請求項 7】

3 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル ) - 9 - メチル - 3, 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン;

9 - メチル - 3 - ピリジン - 3 - イル - 3, 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン;

3 - ピリジン - 3 - イル - 3, 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン;

3 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 9 - メチル - 3, 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン;

3 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 9 - メチル - 3, 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン;

3 - ( 6 - プロモ - ピリジン - 2 - イル ) - 9 - メチル - 3, 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン;

3 - ( 5 - プロモ - ピリジン - 2 - イル ) - 9 - メチル - 3, 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン;

3 - ( 6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イル ) - 9 - メチル - 3, 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン;

3 - ( 6 - プロモ - ピリダジン - 3 - イル ) - 9 - メチル - 3, 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン;

3 - ( 5 - エトキシ - ピリジン - 3 - イル ) - 9 - メチル - 3, 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン;

10

20

30

40

50

3 - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ  
[ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

9 - メチル - 3 - (5 - ビニルオキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - ピシ  
クロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

9 - メチル - 3 - { 5 - [ ( Z ) - プロベニル ) オキシ ] - ピリジン - 3 - イル } -  
3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

3 - (5 - ヨード - ピリジン - 2 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

3 - (3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシ  
クロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

1 - [ 6 - (9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノン - 3 - イル )  
- ピリジン - 2 - イル ] - エタノン ;

1 - [ 6 - (9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノン - 3 - イル )  
- ピリジン - 2 - イル ] - エタノン ;

3 - (5 - プロモ - ピリミジン - 2 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ  
[ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

3 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ]  
ノナン ;

3 - ピリジン - 2 - イル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

3 - (3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

9 - メチル - 3 - ピリダジン - 3 - イル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノ  
ナン ;

3 - (6 - プロモ - ピリジン - 3 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ; 又は

9 , 9 - ジメチル - 3 - (6 - プロモ - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - ピシ  
クロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の 3 , 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体。

#### 【請求項 8】

少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と共に、治療有効量の請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の 3 , 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体、任意のその異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容されるその塩を含む薬剤組成物。

#### 【請求項 9】

薬剤の製造のための、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の 3 , 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体、任意のその異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容されるその塩の使用。

#### 【請求項 10】

ニコチン性アセチルコリン受容体のモジュレーションに反応する、ヒトを含めた哺乳類の疾患又は障害又は状態の治療、予防又は緩和のための薬剤組成物の製造のための、請求項 9 に記載の使用。

#### 【請求項 11】

前記疾患、障害又は状態が、認識力障害、学習障害、記憶障害及び記憶機能障害、アルツハイマー病、注意欠陥、注意欠陥過活動性障害 ( ADHD )、トゥレットシンドローム、精神病、うつ病、双極性障害、躁病、躁うつ病、統合失調症、統合失調症に関係した認知障害又は注意欠陥、強迫性障害 ( OCD )、パニック障害、神経性食思不振症、過食症及び肥満などの摂食障害、ナルコレプシー、侵害受容、エイズによる認知症、老年性認知

10

20

30

40

50

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、不安神経症、非OCD不安障害、けいれん性障害、てんかん、神経変性障害、一過性酸素欠乏症、誘導神経変性、ニューロパシー、糖尿病性ニューロパシー、末梢性失読症、遅発性ジスキネジー、運動過剰症、軽い痛み、穏やかな痛み又は激しい痛み、急性の痛み、慢性の痛み又は再発性の痛み、片頭痛による痛み、術後疼痛、幻肢痛、炎症性疼痛、神経障害性の痛み、慢性頭痛、中心性疼痛、糖尿病性ニューロパシーに關係する痛み、治療後神経痛に關係する痛み、又は末梢神経損傷に關係する痛み、多食症、外傷後症候群、社会恐怖症、睡眠障害、偽認知症、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、抜毛癖、時差ぼけ、不整脈、平滑筋収縮、狭心症、早期分娩、下痢、ぜん息、遅発性ジスキネジー、運動過剰症、早漏、勃起障害、高血圧、炎症性障害、炎症性皮膚障害、座瘡、酒さ、クローン病、炎症性腸障害、潰瘍性大腸炎、下痢、或い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アゼピン様薬物、並びにアルコールを含めた中毒性のある物質の使用の停止により引き起こされる禁断症状である、請求項10に記載の使用。

10

#### 【請求項12】

ニコチン性アセチルコリン受容体のモジュレーションに反応する、ヒトを含めた、生きている動物体の疾患又は障害又は状態の治療、予防又は緩和の方法であって、それを必要とするこのような生きている動物体に、治療有効量の請求項1から7までのいずれか一項に記載の3,9-ジアザピシクロ[3.3.1]ノナン誘導体、任意のその異性体若しくはその異性体の任意の混合物、薬学的に許容されるその塩、又はそのプロドラッグを投与するステップを含む方法。

20

#### 【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におけるコリン作動性リガンド並びに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見出されている新規3,9-ジアザピシクロ[3.3.1]ノナン誘導体に関する。その薬理学的プロファイルによって、本発明の化合物は、中枢神経系(CNS)、末梢神経系(PNS)のコリン作動系に關係する疾患又は障害、平滑筋収縮に關係する疾患又は障害、内分泌疾患又は障害、神経変性に關係する疾患又は障害、炎症、疼痛、及び化学物質の乱用の停止により引き起こされる禁断症状に關係する疾患又は障害など様々な疾患又は障害の治療に有用であり得る。

30

#### 【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、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。

#### 【0003】

ムスカリン性アセチルコリン受容体が、記憶及び認知に重要な脳の部位においてニコチン性アセチルコリン受容体に対して量的に優勢であることは確立されているので、記憶に關係する障害の治療用の薬剤の開発を目的としている多くの研究は、ムスカリン性アセチルコリン受容体モジュレーターの合成に焦点を合わせている。

40

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0004】

しかしながら、最近、nAChRモジュレーターの開発に関心が集まっている。いくつかの疾患、即ちアルツハイマー型の老年性認知症、アルコール依存症に直接関係した器質性脳損傷疾患による血管性認知症及び認識機能障害は、コリン作動系の変性に關係している。実際に、いくつかのCNS障害の原因はコリン作動性欠乏であり得る。

#### 【0005】

50

US 3 196 154 (Sterling Drug Inc) は、3 - アリール置換 3, 9 - メチル - 3, 9 - ジアザピシクロ [3.3.1] ノナンを記載しており、Fales H M & Barnes R A; J. Am. Chem. Soc. 1954 76 (7) 1947 - 1948 は、9 - メチル - 3, 9 - ジアザトリシクロ [3.3.1.2<sup>3</sup>.<sup>9</sup>] - ウンデカンの合成を記載している。しかしながら、本発明の 3, 9 - ジアザピシクロ [3.3.1] ノナン誘導体は提案されていない。

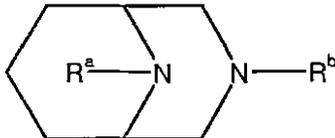
【課題を解決するための手段】

【0006】

その第 1 の態様においては、本発明は、式 I の 3, 9 - ジアザピシクロ [3.3.1] ノナン誘導体、

10

【化 1】



(I)

任意のその異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する [ 式中、

R<sup>a</sup> は、水素又はアルキルを表し、このアルキルは、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル及びアルキニルからなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基によって場合によっては置換されており、

20

R<sup>b</sup> は、単環式ヘテロアリール基を表し、このヘテロアリール基は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシ - アルキル、シクロアルコキシ - アルキル、アルケノキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル - カルボニル、- NR' R''、- (C=O) NR' R'' 及び - NR' (C=O) R'' からなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基によって場合によっては置換されており、ここで、互いに独立な R' 及び R'' は水素又はアルキルである ]。

30

【0007】

その第 2 の態様においては、本発明は、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と共に、治療有効量の本発明の 3, 9 - ジアザピシクロ [3.3.1] ノナン誘導体、又は異性体若しくはその異性体の混合物、又は薬学的に許容されるその塩、又はそのプロドラッグを含む薬剤組成物を提供する。

【0008】

さらなる態様においては、本発明は、ニコチン性アセチルコリン受容体のモジュレーションに反応する、ヒトを含めた哺乳類の疾患又は障害又は状態の治療、予防又は緩和のための薬剤組成物の製造のための、本発明の 3, 9 - ジアザピシクロ [3.3.1] ノナン誘導体、任意のその異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容されるその塩、又はそのプロドラッグの使用に関する。

40

【0009】

一層さらなる態様においては、本発明は、ニコチン性アセチルコリン受容体のモジュレーションに反応する、ヒトを含めた、生きている動物体の疾患又は障害又は状態の治療、予防又は緩和の方法に関し、この方法は、それを必要とするこのような生きている動物体に、治療有効量の本発明の 3, 9 - ジアザピシクロ [3.3.1] ノナン誘導体、任意のその異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む。

50

## 【 0 0 1 0 】

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分野の技術者には明らかになるであろう。

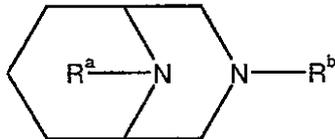
## 【 発明を実施するための最良の形態 】

## 【 0 0 1 1 】

3, 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体

本発明は、ニコチン性アセチルコリン受容体の新規モジュレーターの提供に関する。その第 1 の態様においては、本発明は、式 I の 3, 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体、

## 【 化 2 】



(I)

10

任意のその異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容されるその塩を提供する [ 式中、

$R^a$  は、水素又はアルキルを表し、このアルキルは、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル及びアルキニルからなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基によって場合によっては置換されており、

20

$R^b$  は、単環式ヘテロアリアル基を表し、このヘテロアリアル基は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシ - アルキル、シクロアルコキシ - アルキル、アルケノキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル - カルボニル、 $-NR'R''$ 、 $-(C=O)NR'R''$  及び  $-NR'(C=O)R''$  からなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基によって場合によっては置換されており、ここで、互いに独立な  $R'$  及び  $R''$  は水素又はアルキルである ]。

30

## 【 0 0 1 2 】

1 つの好ましい実施形態においては、本発明の 3, 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体は、式 I の化合物である [ 式中、

$R^a$  は、水素又はアルキルを表し、このアルキルは、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル及びアルキニルからなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基によって場合によっては置換されており、

$R^b$  は、単環式ヘテロアリアル基を表し、このヘテロアリアル基は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシ - アルキル、シクロアルコキシ - アルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-NR'R''$ 、 $-(C=O)NR'R''$  及び  $-NR'(C=O)R''$  からなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基によって場合によっては置換されており、ここで、互いに独立な  $R'$  及び  $R''$  は水素又はアルキルである ]。

40

## 【 0 0 1 3 】

別の好ましい実施形態においては、本発明の 3, 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体は、 $R^a$  が水素又はアルキルを表す式 I の化合物である。

## 【 0 0 1 4 】

50

より好ましい実施形態においては、 $R^a$  は水素又はメチルを表す。

【0015】

さらにより好ましい実施形態においては、 $R^a$  は水素を表す。

【0016】

別のより好ましい実施形態においては、 $R^a$  はアルキル、特にメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルを表す。

【0017】

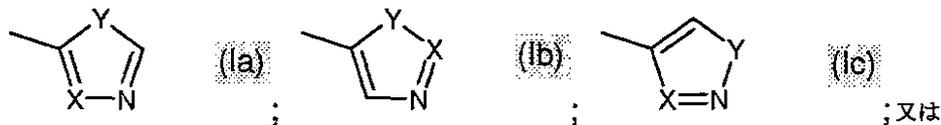
さらにより好ましい実施形態においては、 $R^a$  はメチルを表す。

【0018】

第3の好ましい実施形態においては、本発明の3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体は、式Iの化合物である[式中、 $R^b$  は、式Ia、Ib若しくはIcの5員単環式ヘテロアリアル基、

10

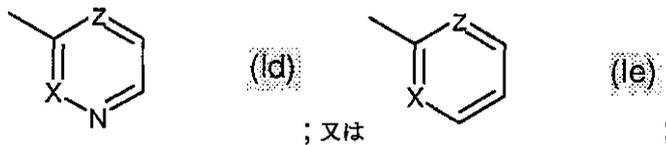
【化3】



式Id若しくはIeの6員単環式ヘテロアリアル基を表し、

20

【化4】



ここで、 $X$ 及び $Z$ は、互いに独立に、 $CH$ 又は $N$ を表し、 $Y$ は $O$ 、 $S$ 、 $Se$ 又は $NH$ を表し、このヘテロアリアル基は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルキル、アルケノキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル-カルボニル、 $-NR'R''$ 、 $-(C=O)NR'R''$ 及び $-NR'(C=O)R''$ からなる群から独立に選択される1つ又は複数の置換基によって場合によっては置換されており、ここで、互いに独立な $R'$ 及び $R''$ は水素又はアルキルである]。

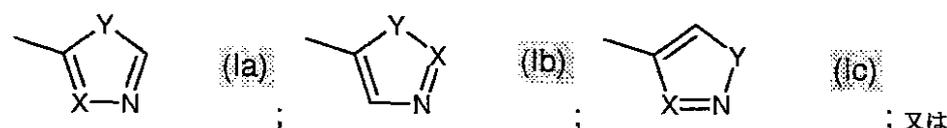
30

【0019】

より好ましい実施形態においては、 $R^b$  は、式Ia、Ib若しくはIcの5員単環式ヘテロアリアル基、

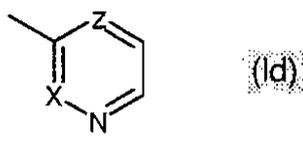
【化5】

40



式Idの6員単環式ヘテロアリアル基を表す

## 【化6】



[式中、X及びZは、互いに独立に、CH又はNを表し、YはO、S、Se又はNHを表し、このヘテロアリアル基は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、アルキニル、-NR'R''、-(C=O)NR'R''及び-NR'(C=O)R''からなる群から選択される置換基で1回又は2回場合によっては置換されており、ここで、互いに独立なR'及びR''は水素又はアルキルである]。

10

## 【0020】

さらにより好ましい実施形態においては、R<sup>b</sup>は、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、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、若しくは1,3,4-チアジアゾリルから選択される5員単環式ヘテロアリアル基、又は

20

ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル若しくはピラジニルから選択される6員単環式ヘテロアリアル基を表し、

このヘテロアリアル基は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルキル、アルケノキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル-カルボニル、-NR'R''、-(C=O)NR'R''及び-NR'(C=O)R''からなる群から独立に選択される置換基によって場合によっては1回又は2回置換されており、ここで、互いに独立なR'及びR''は水素又はアルキルである。

30

## 【0021】

さらにより好ましい実施形態においては、R<sup>b</sup>は、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、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、若しくは1,3,4-チアジアゾリルから選択される5員単環式ヘテロアリアル基、又はピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル若しくはピラジニルから選択される6員単環式ヘテロアリアル基を表し、このヘテロアリアル基は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシ-アルキル、シクロアルコキシ-アルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、アルキニル、-NR'R''、-(C=O)NR'R''及びNR'(C=O)R''からなる群から選択される置換基で1回又は2回場合によっては置換されており、ここで、互いに独立なR'及びR''は水素又はアルキルである。

40

## 【0022】

さらにより好ましい実施形態においては、R<sup>b</sup>は、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、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル及び1,3,4-チアジアゾリルから選択される場合によっては置換された5員単環式ヘテロアリアル基を表す。

## 【0023】

さらにより好ましい実施形態においては、R<sup>b</sup>は、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、1,2,3-オキサジアゾリル及び1,3,4-チアジアゾリルから選択される場合によっては置換された5員単環式ヘテロアリアル基を表す。

50

## 【0024】

さらにより好ましい実施形態においては、R<sup>b</sup>は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びピラジニルから選択される場合によっては置換された6員単環式ヘテロアリール基を表す。

## 【0025】

さらにより好ましい実施形態においては、R<sup>b</sup>は、ピリジニル、ピリダジニル又はピリミジニルを表す。

## 【0026】

さらにより好ましい実施形態においては、R<sup>b</sup>は、ピリジニル、特にピリジン-2-イル又はピリジン-3-イルを表す。

10

## 【0027】

さらにより好ましい実施形態においては、R<sup>b</sup>は、ピリダジニル、特にピリダジン-3-イルを表す。

## 【0028】

さらにより好ましい実施形態においては、R<sup>b</sup>は、ピリミジニル、特にピリミジン-2-イルを表す。

## 【0029】

さらにより好ましい実施形態においては、本発明の3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体は、単環式ヘテロアリール基が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケノキシ、アルキル、シクロアルキル及びアルキル-カルボニルから選択される置換基によって1回又は2回場合によっては置換されている、上記に記載された化合物である。

20

## 【0030】

より好ましい実施形態においては、単環式ヘテロアリール基は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル及びシクロアルキルから選択される置換基によって1回又は2回場合によっては置換されている。

## 【0031】

さらにより好ましい実施形態においては、単環式ヘテロアリール基は、ハロ、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルケノキシ及びアルキル-カルボニルによって場合によっては置換されている。

30

## 【0032】

さらにより好ましい実施形態においては、単環式ヘテロアリール基は、ハロ又はトリフルオロメチルによって場合によっては置換されている。

## 【0033】

さらにより好ましい実施形態においては、本発明の3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体は、R<sup>b</sup>がハロ、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルケノキシ及び/又はアルキル-カルボニルで1回又は2回場合によっては置換された、ピリジニル、ピリダジニル又はピリミジニルを表す、上記に記載された化合物である。

## 【0034】

より好ましい実施形態においては、R<sup>b</sup>は、ハロ、特にフルオロ、クロロ、プロモ又はヨード、トリフルオロメチル、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、アルケノキシ、特にビニルオキシ又はプロペニルオキシ、及びアルキル-カルボニル、特にメチル-カルボニルで1回又は2回場合によっては置換されたピリジニル、特にピリジン-2-イル又はピリジン-3-イルを表す。

40

## 【0035】

別のより好ましい実施形態においては、R<sup>b</sup>は、ハロ、特にフルオロ、クロロ、プロモ又はヨード、トリフルオロメチル、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、アルケノキシ、特にビニルオキシ又はプロペニルオキシ、及びアルキル-カルボニル、特にメチル-カルボニルで場合によっては置換されたピリダニジル、特にピリダジン-3-イルを表す

50

。

## 【 0 0 3 6 】

第 3 のより好ましい実施形態においては、R<sup>b</sup> は、ハロ、特にフルオロ、クロロ、プロモ又はヨード、トリフルオロメチル、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、アルケノキシ、特にビニルオキシ又はプロベニルオキシ、及びアルキル - カルボニル、特にメチル - カルボニルで場合によっては置換されたピリミジニル、特にピリミジン - 2 - イルを表す。

## 【 0 0 3 7 】

第 4 のより好ましい実施形態においては、R<sup>b</sup> は、ハロ、特にフルオロ、クロロ、プロモ若しくはヨード、又はトリフルオロメチルによって場合によっては置換されたピリジニルを表す。

10

## 【 0 0 3 8 】

1 つの最も好ましい実施形態においては、本発明の 3 , 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体は

3 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

9 - メチル - 3 - ピリジン - 3 - イル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

3 - ピリジン - 3 - イル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

3 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

20

3 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

3 - ( 6 - プロモ - ピリジン - 2 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

3 - ( 5 - プロモ - ピリジン - 2 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

3 - ( 6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

3 - ( 6 - プロモ - ピリダジン - 3 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

30

3 - ( 5 - エトキシ - ピリジン - 3 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

3 - ( 5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

9 - メチル - 3 - ( 5 - ビニルオキシ - ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

9 - メチル - 3 - { 5 - [ ( Z ) - プロベニル ) オキシ ] - ピリジン - 3 - イル } - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

3 - ( 5 - ヨード - ピリジン - 2 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

40

3 - ( 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

1 - [ 6 - ( 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノン - 3 - イル ) - ピリジン - 2 - イル ] - エタノン ;

1 - [ 6 - ( 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノン - 3 - イル ) - ピリジン - 2 - イル ] - エタノン ;

3 - ( 5 - プロモ - ピリミジン - 2 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

3 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - ピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ;

50

3.3.1] ノナン；

3 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 3, 9 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン；

3 - ピリジン - 2 - イル - 3, 9 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン；

3 - (3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イル) - 3, 9 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン；

9 - メチル - 3 - ピリダジン - 3 - イル - 3, 9 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン；

3 - (6 - プロモ - ピリジン - 3 - イル) - 9 - メチル - 3, 9 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン；又は

9, 9 - ジメチル - 3 - (6 - プロモ - ピリジン - 3 - イル) - 3, 9 - ジアザ - ビシクロ [3.3.1] ノナン；

又は薬学的に許容されるその塩である。

【0039】

上記に記載された実施形態の2つ以上の任意の組合せは、本発明の範囲内であると考えられる。

【0040】

置換基の定義

本発明の文脈においては、ハロはフルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを表す。

【0041】

本発明の文脈においては、アルキル基は、一価の飽和、直鎖又は分枝炭化水素鎖を表す。炭化水素鎖は、好ましくは、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、第三ペンチル、ヘキシル及びイソヘキシルを含めて1から6個の炭素原子 ( $C_{1-6}$  - アルキル) を含む。1つの好ましい実施形態においては、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めて  $C_{1-4}$  - 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は、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  $C_{1-3}$  アルキル基を表す。

【0042】

本発明の文脈においては、アルケニル基は、ジエン、トリエン及びポリエンを含めた1個又は複数の二重結合を含有する炭素鎖を表す。1つの好ましい実施形態においては、本発明のアルケニル基は、少なくとも1個の二重結合を含む2から6個の炭素原子 ( $C_{2-6}$  - アルケニル) を含む。1つの最も好ましい実施形態においては、本発明のアルケニル基は、エテニル；1 - 若しくは2 - プロペニル；1 - 、2 - 若しくは3 - ブテニル、又は1, 3 - ブタジエニル；1 - 、2 - 、3 - 、4 - 若しくは5 - ヘキセニル、又は1, 3 - ヘキサジエニル、又は1, 3, 5 - ヘキサトリエニルである。

【0043】

本発明の文脈においては、アルキニル基は、ジイン、トリイン及びポリインを含めた1個又は複数の三重結合を含有する炭素鎖を表す。1つの好ましい実施形態においては、本発明のアルキニル基は、少なくとも1個の三重結合を含む2から6個の炭素原子 ( $C_{2-6}$  - アルキニル) を含む。その最も好ましい実施形態においては、本発明のアルキニル基は、エチニル；1 - 、若しくは2 - プロピニル；1 - 、2 - 、若しくは3 - ブチニル、又は1, 3 - ブタジニル；1 - 、2 - 、3 - 、4 - ペンチニル、又は1, 3 - ペンタジニル；1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、若しくは5 - ヘキシニル、又は1, 3 - ヘキサジニル又は1, 3, 5 - ヘキサトリニルである。

【0044】

本発明の文脈においては、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を含めた、好ましくは3から7個の炭素原子を含有する環状アルキル基 ( $C_{3-7}$  - シクロアルキル) を表す。

【0045】

本発明の文脈においては、アルコキシ基は、「アルキル - O - 」基を表し、ここで、ア

10

20

30

40

50

ルキルは上記に定義されたとおりである。本発明の好ましいアルコキシ基の例にはメトキシ及びエトキシが含まれる。

【0046】

本発明の文脈においては、アルケノキシ基は、「アルケニル - O - 」基を表し、ここで、アルケニルは上記に定義されたとおりである。本発明の好ましいアルケノキシ基の例にはビニルオキシ及びプロペニルオキシが含まれる。

【0047】

本発明の文脈においては、シクロアルコキシ基は、「シクロアルキル - O - 」基を表し、ここで、シクロアルキルは上記に定義されたとおりである。本発明の1つの好ましいアルコキシ基はシクロプロポキシである。

10

【0048】

本発明の文脈においては、シクロアルキル - アルキル基は、上記に定義されたシクロアルキル基を表し、このシクロアルキル基は、同様に上記で定義されたアルキル基上で置換されている。本発明の好ましいシクロアルキル - アルキル基の例には、シクロプロピルメチル及びシクロプロピルエチルが含まれる。

【0049】

本発明の文脈においては、アルキル - カルボニル基は、「アルキル - (CO) - 」基を表し、ここで、アルキルは上記に定義されたとおりである。本発明の好ましいアルキル - カルボニル基の例には、メチル - カルボニル (アセチル) 及びエチル - カルボニルが含まれる。

20

【0050】

本発明の文脈においては、単環式ヘテロアリアル基は、その環構造中に1個又は複数のヘテロ原子を保有する芳香族複素環基を表す。好ましいヘテロ原子には、窒素 (N)、酸素 (O)、及び硫黄 (S) が含まれ、本発明の好ましい単環式ヘテロアリアル基は、5 ~ 6員ヘテロアリアル基である。

【0051】

本発明の好ましい5員ヘテロアリアル基には、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、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、及び1, 3, 4 - チアジアゾリルが含まれ、本発明の好ましい6員単環式ヘテロアリアル基には、ピリジニル (特にピリジン - 2 - イル若しくはピリジン - 3 - イル)、ピリダジニル (特にピリダジン - 3 - イル)、ピリミジニル (特にピリミジン - 2 - イル) 及びピラジニル (特にピラジン - 3 - イル) が含まれる。

30

【0052】

薬学的に許容される塩

本発明の3, 9 - ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン誘導体は、所望の投与に適した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3, 9 - ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン誘導体の薬学的に (即ち生理学的に) 許容される塩、及びプリドラッグ (pre drug) 又はプロドラッグ形態が含まれる。

【0053】

薬学的に許容される付加塩の例には、これらに制限されるものではないが、塩酸に由来する塩酸塩、臭化水素酸に由来する臭化水素酸塩、硝酸に由来する硝酸塩、過塩素酸に由来する過塩素酸塩、リン酸に由来するリン酸塩、硫酸に由来する硫酸塩、ギ酸に由来するギ酸塩、酢酸に由来する酢酸塩、アコニット酸に由来するアコニット酸塩、アスコルビン酸に由来するアスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸に由来するベンゼンスルホン酸塩、安息香酸に由来する安息香酸塩、桂皮酸に由来する桂皮酸塩、クエン酸に由来するクエン酸塩、エンボン酸に由来するエンボン酸塩、ヘプタン酸に由来するヘプタン酸塩、フマル酸に由来するフマル酸塩、グルタミン酸に由来するグルタミン酸塩、グリコール酸に由来するグリコール酸塩、乳酸に由来する乳酸塩、マレイン酸に由来するマレイン酸塩、マロン酸に由来するマロン酸塩、マンデル酸に由来するマンデル酸塩、メタンスルホン酸に由来するメタンスルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸に由来するナフタレン - 2 - スル

40

50

ホン酸塩、フタル酸に由来するフタル酸塩、サリチル酸に由来するサリチル酸塩、ソルビン酸に由来するソルビン酸塩、ステアリン酸に由来するステアリン酸塩、コハク酸に由来するコハク酸塩、酒石酸に由来する酒石酸塩、p - トルエンスルホン酸に由来するp - トルエンスルホン酸塩、及び同様のものなどの無毒性の無機酸付加塩及び有機酸付加塩が含まれる。このような塩は、当技術分野で周知の記載された手順によって形成することができる。

**【0054】**

薬学的に許容されないと考えられるシュウ酸などの他の酸は、本発明の化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩の獲得における中間体として有用な塩の調製において有用であり得る。

10

**【0055】**

薬学的に許容される付加塩のさらなる例には、これらに制限されるものではないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、アコニット酸塩、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、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、及び同様のものなどの無毒性の無機酸付加塩及び有機酸付加塩が含まれる。このような塩は、当技術分野で周知の記載された手順によって形成することができる。

20

**【0056】**

本発明の3, 9 - ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体の薬学的に許容されるカチオン塩の例には、これらに制限されるものではないが、アニオン基を含有する本発明の化合物の、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、リチウム、コリン、リシニウム、及びアンモニウム塩などが含まれる。このようなカチオン塩は、当技術分野で周知の記載された手順によって形成することができる。

**【0057】**

本発明の文脈においては、N含有化合物の「オニウム塩」も、薬学的に許容される塩と考えられる。好ましい「オニウム塩」には、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 - オニウム塩が含まれる。

30

**【0058】**

本発明の3, 9 - ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体のプリドラッグ形態又はプロドラッグ形態の例には、親化合物の1つ又は複数の反応基又は誘導体化可能な基において修飾された化合物を含む本発明による物質の適切なプロドラッグの例が含まれる。特に興味深いのはカルボキシル基、ヒドロキシル基、又はアミノ基において修飾された化合物である。適切な誘導体の例はエステル又はアミドである。

**【0059】**

本発明の3, 9 - ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体は、水、エタノール、及び同様のものなどの薬学的に許容される溶媒と共に、溶解性形態又は不溶性形態で提供することができる。溶解性形態は、一水和物、二水和物、半水和物、三水和物、四水和物、及び同様のものなどの水和形態も含むことができる。一般的に、溶解性形態は、本発明の目的のために不溶性形態と等価であると考えられる。

40

**【0060】**

異性体

本発明の3, 9 - ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体は、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び幾何異性体（シス - トランス異性体）を含めた様々な立体異性体で存在しうることは当分野の技術者に理解されよう。本発明は、すべてのこのような異性体及びラセミ混合物を含めたそれらの任意の混合物を含む。

**【0061】**

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割することができる。異性体

50

塩を分割する1つの方法は、光学活性酸の使用、及び塩基での処理による光学活性アミン化合物の遊離によるものである。ラセミ体を光学対掌体に分割するための別の方法は、光学活性マトリックス上のクロマトグラフィーに基づく。本発明のラセミ化合物は、したがって、例えば、d-又はl-(酒石酸塩、マンデル酸塩、若しくはカンファースルホン酸塩)塩の分別晶出によってそれらの光学対掌体に分割することができる。

【0062】

本発明の化合物は、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(-)カンファン酸などの光学活性な活性カルボン酸との反応によるジアステレオマーアミドの形成によって、又は本発明の化合物と光学活性クロロホルメートなどとの反応によるジアステレオマーカルバメートの形成によっても分割することができる。

10

【0063】

光学異性体を分割するためのさらなる方法は当分野で周知である。このような方法には、Jacques J、Collet A、及びWilen Sによって「鏡像異性体、ラセミ体、及び分割(Enantiomers, Racemates, and Resolutions)」、John Wiley and Sons、New York(1981)に記載されたものが含まれる。

【0064】

光学活性化合物は、光学活性な出発原料から調製することもできる。

【0065】

標識化合物

本発明の3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体は、それらの標識形態又は非標識形態で使用することができる。本発明の文脈においては、標識化合物は、自然に通常見出される原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子により置換された1個又は複数の原子を有する。標識化は前記化合物の容易な定量的検出を可能にする。

20

【0066】

本発明の標識化合物は、種々の診断方法における診断用手段、放射性追跡子、又はモニタリング剤(monitoring agent)として、及びインビボ受容体画像用に有用でありうる。

30

【0067】

本発明の標識異性体は、好ましくは少なくとも1つの放射性核種を標識として含有する。陽電子放出核種は使用のためのすべての候補である。本発明に関して、放射性核種は、好ましくは $^2\text{H}$ (重水素)、 $^3\text{H}$ (三重水素)、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、及び $^{18}\text{F}$ から選択される。

【0068】

本発明の標識異性体を検知するための物理的方法は、陽電子放出型断層撮影(PET)、単光子放出コンピュータ断層撮影(SPECT)、核磁気共鳴分光法(MRS)、核磁気共鳴映像法(MRI)、及びX線コンピュータ体軸断層撮影(CAT)、又はそれらの組合せから選択することができる。

40

【0069】

本発明の好ましい標識3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体には、3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-9-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン及び3-(6-ヨードピリジン-3-イル)-9-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナンが含まれる。

【0070】

調製方法

本発明の3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体は、化学合成の通常の方法、例えば実施例に記載された方法により調製することができる。本出願に記載された方法のための出発原料は周知であるか、市販の化学物質から通常の方法によって容易に調製

50

することができる。

【0071】

本発明の1種の化合物は、通常の方法を使用して本発明の別の化合物に変換することもできる。

【0072】

本明細書に記載された反応の最終生成物は、通常の方法、例えば抽出、結晶化、蒸留、クロマトグラフィーなどによって単離することができる。

【0073】

生物活性

本発明は、ニコチン性受容体の新規のリガンド及びモジュレーター、並びにモノアミン受容体、特に、セロトニン受容体(5-HT<sub>2</sub>R)、ドーパミン受容体(DAR)及びノルエピネフリン受容体(NER)などの生体アミントランスポーターと、セロトニン(5-HT)、ドーパミン(DA)及びノルエピネフリン(NE)のための生体アミントランスポーターとのモジュレーターの提供に関する。

10

【0074】

したがって、本発明の3,9-ジアザピシクロ[3.3.1]ノナン誘導体は、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、疼痛、及び化学物質の乱用の停止により引き起こされる禁断症状に関係する疾患又は障害など様々な疾患又は障害の治療に有用であると考えられる。

20

【0075】

1つの好ましい実施形態においては、本発明の化合物は、認識力障害、学習障害、記憶障害及び記憶機能障害、アルツハイマー病、注意欠陥、注意欠陥過活動性障害(ADHD)、トゥレットシンドローム、精神病、うつ病、双極性障害、躁病、躁うつ病、統合失調症、統合失調症に関係した認知障害又は注意欠陥、強迫性障害(OCD)、パニック障害、神経性食思不振症、過食症及び肥満などの摂食障害、ナルコレプシー、侵害受容、エイズによる認知症、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、不安神経症、非OCD不安障害(non-OCD anxiety disorder)、けいれん性障害、てんかん、神経変性障害、一過性酸素欠乏症、誘導神経変性、ニューロパシー、糖尿病性ニューロパシー、末梢性失読症(peripheric dyslexia)、遅発性ジスキネジー、運動過剰症、軽い痛み、穏やかな痛み又は激しい痛み、急性の痛み、慢性の痛み又は再発性の痛み、片頭痛による痛み、術後疼痛、幻肢痛、炎症性疼痛、神経障害性の痛み、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痛み、治療後神経痛に関係する痛み、又は末梢神経損傷に関係する痛み、多食症、外傷後症候群、社会恐怖症、睡眠障害、偽認知症、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、抜毛癖、時差ぼけ、不整脈、平滑筋収縮、狭心症、早期分娩、下痢、ぜん息、遅発性ジスキネジー、運動過剰症、早漏、勃起障害、高血圧、炎症性障害、炎症性皮膚障害、座瘡、酒さ、クローン病、炎症性腸障害、潰瘍性大腸炎、下痢、或い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アゼピン様薬物、並びにアルコールを含めた中毒性のある物質の使用の停止により引き起こされる禁断症状の治療、予防又は緩和に有用であり得る。

30

40

【0076】

1つのより好ましい実施形態においては、本発明の3,9-ジアザピシクロ[3.3.1]ノナン誘導体は、疼痛、軽い痛み又は穏やかな痛み又はさらに激しい痛み、急性の痛み、慢性の痛み又は再発性の痛み、片頭痛による痛み、術後疼痛、幻肢痛、炎症性の痛み、神経障害性の痛み、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痛み、治療後神経痛に関係する痛み、又は末梢神経損傷に関係する痛みの治療、予防又は緩和に有用であり得る。

【0077】

50

1つのさらにより好ましい実施形態においては、本発明の3, 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体は、平滑筋収縮、けいれん性の障害、狭心症、早期分娩、けいれん、下痢、ぜん息、てんかん、遅発性ジスキネジー、運動過剰症、早漏、又は勃起障害に關係する疾患、障害又は状態の治療、予防又は緩和に有用であり得る。

【0078】

1つのさらにより好ましい実施形態においては、本発明の3, 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体は、神経変性障害、一過性酸素欠乏症又は誘導神経変性の治療、予防又は緩和に有用であり得る。

【0079】

1つのさらにより好ましい実施形態においては、本発明の3, 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体は、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、又は下痢の治療、予防又は緩和に有用であり得る。

10

【0080】

1つのさらにより好ましい実施形態においては、本発明の3, 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体は、糖尿病性ニューロパシー、統合失調症、統合失調症に關係する認知障害若しくは注意欠陥、又はうつ病の治療、予防若しくは緩和に有用であり得る。

【0081】

1つのさらにより好ましい実施形態においては、本発明の3, 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体は、痛み、特に神経障害性の痛み、糖尿病性ニューロパシー、統合失調症及び統合失調症に關係する認知障害又は注意欠陥、うつ病の治療、予防又は緩和、並びに禁煙達成の援助のために有用であり得る。

20

【0082】

最後に、本発明の3, 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体は、中毒性のある物質の使用の停止により引き起こされる禁断症状の治療に有用であり得る。このような中毒性のある物質には、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、並びにアルコールが含まれる。中毒性のある物質からの退薬は、一般的に、不安及び欲求不満、怒り、不安、集中の困難、落ち着きのなさ、減少した心拍数及び食欲増加と体重増を特徴とする外傷的体験である。

【0083】

この文脈において、「治療」は、禁断症状の治療、予防、予防法と緩和、並びに中毒性のある物質の自発的に減少した摂取をもたらす節制及び治療を含む。

30

【0084】

本発明の3, 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体は、種々の診断方法における診断用手段又はモニタリング剤として、及び特にインビボ受容体画像、神経画像用にも有用であり得、それらは標識形態又は非標識形態で使用することができる。

【0085】

活性薬剤成分 ( A P I ) の適切な用量は、投与の厳密なモード、それが投与される形態、考慮される適応症、対象と特に關係する対象の体重、さらに担当の医師又は獣医の好みと経験に応じて、1日あたり約0.1から約1000mgのA P Iの範囲、1日あたり約10から約500mgのA P Iのより好ましい範囲、1日あたり約30から約100mgのA P Iの最も好ましい範囲に含まれることが現在考えられている。

40

【0086】

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、即ち1未満から約100µMにおいて生物活性を示す。

【0087】

薬剤組成物

別の態様においては、本発明は、本発明の3, 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体の治療有効量を含む新規の薬剤組成物を提供する。

【0088】

50

治療における使用のための本発明の 3, 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体は、原料のままの化合物の形態で投与することができるが、1種又は複数のアジュバント、賦形剤、担体、緩衝剤、希釈剤、及び/又は他の通例の製薬助剤と共に、場合によっては生理学的に許容される塩の形態の活性成分を薬剤組成物中に導入することが好ましい。

#### 【 0 0 8 9 】

1つの好ましい実施形態においては、本発明は、当技術分野で周知であり使用される、1種又は複数の薬学的に許容される担体、及び場合によっては、他の治療且つ/又は予防成分と一緒に、本発明の 3, 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン誘導体、又は薬学的に許容されるその塩若しくは誘導体を含む薬剤組成物を提供する。この担体は、この製剤の他の成分と相溶性であり、それらのレシピエントに有害でないという意味において「許容される」必要がある。

10

#### 【 0 0 9 0 】

本発明の薬剤組成物は、経口投与、直腸投与、気管支内投与、経鼻投与、肺投与、局所投与（口腔投与と舌下投与を含む）、経皮投与、腔投与又は非経口投与（皮膚適用、皮下投与、筋肉内投与、腹腔内投与、静脈内投与、動脈内投与、脳内投与、眼内注射又は眼内注入を含む）に適したものの、或いは粉末及び液体エアゾール投与を含めた、吸入若しくは吹送、又は持続放出系による投与に適した形態のものであってよい。持続放出系の適切な例には、本発明の化合物を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが含まれ、このマトリックスは成形物品の形態、例えばフィルム又はマイクロカプセルであってよい。

20

#### 【 0 0 9 1 】

本発明の化合物は、通常のアジュバント、担体、又は希釈剤と共に、したがって、薬剤組成物及びその単位剤形にすることができる。このような形態には、固体、特に錠剤、充てんカプセル、粉末形態とペレット形態、及び液体、特に水溶液と非水溶液、懸濁液、乳濁液、エリキシル剤、及びそれを充てんしたカプセル、経口使用のためのものすべて、直腸投与用坐剤、及び非経口使用のための滅菌注射液が含まれる。このような薬剤組成物及びその単位剤形は、さらなる活性化合物若しくは活性成分と一緒に、又はさらなる活性化合物若しくは活性成分無しに、通常割合で通常成分を含むことができ、このような単位剤形は、用いる所望の日用量範囲に比例した任意の適切な有効量の活性成分を含有することができる。

30

#### 【 0 0 9 2 】

本発明の化合物は、多種多様の経口剤形及び非経口剤形で投与することができる。以下の剤形は、活性成分として本発明の化合物又は本発明の化合物の薬学的に許容される塩のいずれかを含むことができることは当分野の技術者に明らかであろう。

#### 【 0 0 9 3 】

本発明の化合物から薬剤組成物を調製するためには、薬学的に許容される担体は固体又は液体のいずれかであってよい。固形製剤には、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシェ剤、坐剤、及び分散性顆粒が含まれる。固体担体は、希釈剤、着香剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁化剤、結合剤、保存料、錠剤崩壊剤、又は封入材としても作用しうる1種又は複数の物質であってよい。

40

#### 【 0 0 9 4 】

粉末においては、担体は微粉化した活性成分との混合物中にある微粉化した固体である。

#### 【 0 0 9 5 】

錠剤においては、活性成分は、適切な割合で必要な結合能力を有する担体と混合され、所望の形状とサイズに成形される。

#### 【 0 0 9 6 】

粉末及び錠剤は、好ましくは、5%又は10%から約70%の活性成分を含有する。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、乳糖、ペク

50

チン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオ脂、及び同様のものである。用語「製剤」は、活性化合物と、担体を含むか含まない活性成分が、したがってそれと共同する担体により囲まれているカプセルを提供する担体としての封入材との製剤を含むことを意図している。同様に、カシェ剤及びロゼンジは含まれる。錠剤、粉末、カプセル、丸剤、カシェ剤、及びロゼンジは経口投与に適した固体形態として使用することができる。

【0097】

坐剤を調製するためには、脂肪酸グリセリドの混合物又はカカオ脂などの低融点ワックスを最初に溶解し、活性成分をその中に攪拌しながら均一に分散させる。次いで、この溶解均一混合物を好都合なサイズの型に注ぎ入れ、冷却しそれにより固化させる。

10

【0098】

膣投与に適する組成物は、活性成分に加えて適切であることが当技術分野で周知である担体含有する膣坐剤、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡沫又は噴霧として提供することができる。

【0099】

液体製剤には、溶液、懸濁液、及び乳濁液、例えば、水又は水-プロピレングリコール溶液が含まれる。例えば、非経口注射液製剤は、ポリエチレングリコール水溶液中の溶液として製剤化することができる。

【0100】

本発明による化合物は、したがって、非経口投与（例えば注入、例えばボラス注入法若しくは持続注入による）用に製剤化することができ、アンプル、予め充てんされた注射器、少量注入の単位剤形で、又は添加保存料を含む反復投与容器で提供することができる。組成物は、油性ビヒクル又は水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、又は乳濁液としての形態をとることができ、懸濁化剤、安定剤及び/又は分散剤などの製剤化剤を含むことができる。別法として、活性成分は、使用前の、適切なビヒクル、例えば無菌の、発熱物質を含まない水での構成用の、無菌固体の無菌単離又は溶液からの凍結乾燥により得られる粉末形態であってよい。

20

【0101】

経口使用に適した水溶液は、活性成分を水中に溶解し、所望による適切な着色剤、着香剤、安定剤及び増粘剤を添加することによって調製することができる。

30

【0102】

経口使用に適した水性懸濁液は、天然ゴム若しくは合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、又は他の周知の懸濁化剤などの粘性材料と共に、微粉化した活性成分を水中に分散させることによって作製することができる。

【0103】

同様に含まれるのは、使用の直前の経口投与用の液体形態製剤への変換を意図した固体形態製剤である。このような液体形態には、溶液、懸濁液、及び乳濁液が含まれる。活性成分に加えて、このような製剤は、着色剤、着香剤、安定剤、緩衝剤、人工甘味料及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤、及び同様のものを含むことができる。

【0104】

表皮への局所投与用には、本発明の化合物は、軟膏、クリーム若しくはローション、又は経皮貼布として製剤化することができる。軟膏及びクリームは、例えば、適切な増粘剤及び/又はゲル化剤を添加して、水性又は油性ベースを用いて製剤化することができる。ローションは、水性又は油性ベースを用いて製剤化することができ、一般的に1種又は複数の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、又は着色剤も含む。

40

【0105】

口中の局所投与に適した組成物には、味付けされたベース（通常はショ糖とアラビアゴム若しくはトラガカント）中に活性成分を含むロゼンジ；ゼラチン及びグリセリン又はショ糖及びアラビアゴムなどの不活性なベース中に活性成分を含むパステル剤；並びに適切な液体担体中に活性成分を含む洗口剤が含まれる。

50

## 【0106】

溶液又は懸濁液は、通常的手段、例えば、スポイト、ピペット又は噴霧により鼻腔に直接適用される。組成物は単回投与形態又は多回投与形態で提供することができる。

## 【0107】

気道への投与も、クロロフルオロカーボン(CFC)、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、若しくはジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の適切なガスなどの適切な噴射剤を含む加圧容器で、活性成分が提供されるエアゾール製剤を利用して達成することができる。エアゾールは、好都合に、レシチンなどの界面活性剤を含むこともできる。薬物の用量は、計量バルブの提供により制御することができる。

10

## 【0108】

別法として、活性成分は、乾燥粉末の形態、例えば乳糖、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのデンプン誘導体及びポリビニルピロリドン(PVP)などの適切な粉末ベース中の化合物の粉末混合物で提供することができる。都合よくは、粉末担体は鼻腔中でゲルを形成する。粉末組成物は、単位用量形態、例えば、ゼラチンのカプセル又はカートリッジ、又はプリスターパック(これから吸入器を利用して粉末を投与できる)で提供することができる。

## 【0109】

経鼻投与用組成物を含めた気道への投与を目的とした組成物においては、組成物は、一般的に、例えば5ミクロン以下のオーダーの小さな粒径を有する。このような粒径は、当技術分野で周知の手段、例えば微粉化によって得ることができる。

20

## 【0110】

必要に応じて、活性成分の持続放出をもたらすように適合された組成物を用いることができる。

## 【0111】

医薬製剤は、好ましくは単位剤形である。このような形態においては、製剤は適切な量の活性成分を含有する単位用量に再分割される。単位剤形は、包装製剤とすることができ、この包装は、別々の量の製剤、例えば、包装された錠剤、カプセル、及びバイアル又はアンプル中の粉末を含む。同様に、単位剤形は、カプセル、錠剤、カシェ剤、又はロゼンジ自体であってよく、或いは適切な数の包装形態のこれらのいずれかであってよい。

30

## 【0112】

経口投与用の錠剤又はカプセル、及び静脈内投与と持続注入用の液体は、好ましい組成物である。

## 【0113】

本発明の薬剤組成物は、所望の療法に適する任意の好都合な経路により投与することができる。投与の好ましい経路には、特に錠剤、カプセル、糖衣丸、粉末、又は液体形態での経口投与、及び特に皮膚注射、皮下注射、筋肉注射、又は静脈注射での非経口投与が含まれる。本発明の薬剤組成物は、所望の製剤に適した標準の方法及び通常の方法の使用により任意の技術者が製造することができる。必要に応じて、活性成分の持続放出をもたらすように適合された組成物を用いることができる。

40

## 【0114】

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

## 【0115】

実際の用量は、治療すべき疾患の性質と重篤性によって決まり、医師の裁量の範囲に含まれ、本発明の特定の状況に所望の治療効果を生ずるための用量の滴定によって変えることができる。しかしながら、個別の用量あたり約0.1から約500mgの活性成分、好ましくは約1から約100mgの活性成分、最も好ましくは約1から約10mgの活性成分を含む薬剤組成物は、治療上の措置に適することが現在考えられる。

50

## 【0116】

活性成分は、1日あたり1回又は数回の用量で投与することができる。満足のいく結果は、特定の場合において、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$  i.v. 及び  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  p.o. の低い用量で得ることができる。用量範囲の上限は、約  $10 \text{mg}/\text{kg}$  i.v. 及び  $100 \text{mg}/\text{kg}$  p.o. であると現在考えられる。好ましい範囲は、約  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$  から約  $10 \text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  i.v. 及び約  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  から約  $100 \text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  p.o. である。

## 【0117】

## 治療方法

別の態様においては、本発明は、ヒトを含めた生きている動物体の疾患又は障害又は状態の治療、予防又は緩和の方法を提供し、この疾患、障害又は状態は、ニコチン性アセチルコリン受容体のモジュレーションに反応し、この方法は、それを必要とするヒトを含むこのような生きている動物体に、本発明の3,9-ジアザピシクロ[3.3.1]ノナン誘導体の治療有効量を投与することを含む。

10

## 【0118】

本発明により考えられる好ましい医療適用は上記に記載されたものである。

## 【0119】

適切な用量範囲は、投与の厳密なモード、それが投与される形態、それに対して投与が指示される適用症、関係する対象と関係する対象の体重、さらに担当の医師又は獣医の好みと経験に応じて、1日あたり0.1から  $1000 \text{mg}$ 、1日あたり  $10 \sim 500 \text{mg}$ 、特に1日あたり  $30 \sim 100 \text{mg}$  であることが現在考えられる。

20

## 【実施例】

## 【0120】

本発明は、特許請求の範囲に記載された本発明の範囲を何ら制限することを意図していない以下の実施例を参照してさらに例証される。

## 【0121】

空気に対して敏感な試薬又は中間体を関与させるすべての反応は、窒素下及び無水溶媒中でおこなった。ワークアップ手順における乾燥剤として硫酸マグネシウムを使用し、溶媒を減圧下で蒸発させた。

## 【0122】

(実施例1)

## 予備実施例

## 方法A

3-(5-クロロピリジン-3-イル)-9-メチル-3,9-ジアザピシクロ[3.3.1]ノナンフマル酸塩

9-メチル-3,9-ジアザピシクロ[3.3.1]ノナン ( $1.0 \text{g}$ 、 $7.13 \text{mmol}$ ) 及び3,5-ジクロロピリジン ( $2.11 \text{g}$ 、 $14.3 \text{mmol}$ ) の混合物を  $190$  で72時間攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液 ( $20 \text{ml}$ 、 $1 \text{M}$ ) を添加し、次いでジクロロメタン ( $3 \times 10 \text{ml}$ ) で抽出した。粗生成物をジクロロメタン、メタノール及びアンモニア水の溶媒混合液 (9:1:1%) を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。収量  $340 \text{mg}$  (19%)。フマル酸で飽和されたジエチルエーテルとメタノールとの混合液 (9:1) の添加によって、対応する塩を得た。Mp  $170.9 \sim 173.1$ 。[M+H]<sup>+</sup>のLC-ESI-HRMSは  $252.1281 \text{Da}$ 。Calc.  $252.12675 \text{Da}$ , dev.  $5.4 \text{ppm}$ を示す。

30

40

## 【0123】

9-メチル-3-ピリジン-3-イル-3,9-ジアザピシクロ[3.3.1]ノナンフマル酸塩 (化合物A2)

密閉された鋼製容器及び反応温度  $210$  を使用して方法Aによって調製した。Mp  $127.0 \sim 144.9$ 。[M+H]<sup>+</sup>のLC-ESI-HRMSは  $218.1661 \text{Da}$ 。Calc.  $218.165722 \text{Da}$ , dev.  $1.7 \text{ppm}$ を示す。

50

## 【0124】

3 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンフマル酸塩 (化合物 A 3 )

方法 A によって調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は 252 . 1267 Da . Calc . 252 . 12675 Da , dev . - 0 . 2 ppm を示す。

## 【0125】

3 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンフマル酸塩 (化合物 A 4 )

方法 A によって調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は 252 . 1255 Da . Calc . 252 . 12675 Da , dev . - 5 ppm を示す。

10

## 【0126】

3 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンフマル酸塩 (化合物 A 5 )

方法 A によって調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は 296 . 0749 Da . Calc . 296 . 076235 Da , dev . - 4 . 5 ppm を示す。

## 【0127】

3 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンフマル酸塩 (化合物 A 6 )

方法 A によって調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は 296 . 0778 Da . Calc . 296 . 076235 Da , dev . 5 . 3 ppm を示す。

20

## 【0128】

3 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンフマル酸塩 (化合物 A 7 )

溶媒としてジオキサソ及び還流条件を使用して方法 A によって調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は 253 . 1213 Da . Calc . 253 . 121999 Da , dev . - 2 . 8 ppm を示す。

## 【0129】

3 - (6 - ブロモピリダジン - 3 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン遊離塩基 (化合物 A 8 )

溶媒としてジオキサソ及び還流条件を使用して方法 A によって調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は 297 . 0713 Da . Calc . 297 . 071484 Da , dev . - 0 . 6 ppm を示す。

30

## 【0130】

3 - (5 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンフマル酸塩 (化合物 A 9 )

還流させながら塩基としてカリウム tert - ブトキシド及び溶媒として 1 , 2 - ジメトキシエタンを使用して方法 A によって調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は 262 . 1926 Da . Calc . 262 . 191937 Da , dev . 2 . 5 ppm を示す。

## 【0131】

3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンフマル酸塩 (化合物 A 10 )

還流させながら塩基としてカリウム tert - ブトキシド及び溶媒として 1 , 2 - ジメトキシエタンを使用して方法 A によって調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は 248 . 1763 Da . Calc . 248 . 176287 Da , dev . 0 . 1 ppm を示す。

40

## 【0132】

9 - メチル - 3 - (5 - ビニルオキシピリジン - 3 - イル) - 3 , 9 - ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンフマル酸塩 (化合物 A 11 )

還流させながら塩基としてカリウム tert - ブトキシド及び溶媒として 1 , 2 - ジメ

50

トキシエタンを使用して方法 A によって調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は 260.1767 Da . Calc . 260.176287 Da , dev . 1.6 ppm を示す。

【 0133 】

9 - メチル - 3 - { 5 - [ ( Z ) - プロベニル ) オキシ ] ピリジン - 3 - イル } - 3 , 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンフマル酸塩 ( 化合物 A 12 )

還流させながら塩基としてカリウム tert - ブトキシド及び溶媒として 1 , 2 - ジメトキシエタンを使用して方法 A によって調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は 274.192 Da . Calc . 274.191937 Da , dev . 0.2 ppm を示す。

10

【 0134 】

3 - ( 5 - ヨードピリジン - 2 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン遊離塩基 ( 化合物 A 13 )

方法 A によって調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は 344.0631 Da . Calc . 344.062397 Da , dev . 2 ppm を示す。

【 0135 】

3 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 2 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン遊離塩基 ( 化合物 A 14 )

方法 A によって調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は 286.0875 Da . Calc . 286.087778 Da , dev . -1 ppm を示す。

20

【 0136 】

1 - [ 6 - ( 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノン - 3 - イル ) - ピリジン - 2 - イル ] - エタノン遊離塩基 ( 化合物 A 15 )

5 - アセチル - 2 - プロモピリジン及びトリブチルアミンから方法 A によって調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は 260.1751 Da . Calc . 260.176287 Da , dev . -4.6 ppm を示す。

【 0137 】

1 - [ 6 - ( 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノン - 3 - イル ) - ピリジン - 2 - イル ] - エタノン塩酸塩 ( 化合物 A 16 )

2 - アセチル - 6 - プロモピリジン及びトリブチルアミンから方法 A によって調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は 260.1774 Da . Calc . 260.176287 Da , dev . 4.3 ppm を示す。

30

【 0138 】

3 - ( 5 - プロモピリミジン - 2 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン遊離塩基 ( 化合物 A 17 )

溶媒としてジオキサン及び還流条件を使用して方法 A によって調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は 297.0702 Da . Calc . 297.071484 Da , dev . -4.3 ppm を示す。

【 0139 】

3 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンフマル酸塩 ( 化合物 A 18 )

還流条件で触媒として PdCl<sub>2</sub> ( PPh<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、溶媒としてカリウム tert - ブトキシド及び DME を使用して 2 - クロロ - 5 - ヨードピリジンから方法 A によって調製した。[ M + H ] + の LC - ESI - HRMS は 252.128 Da . Calc . 252.12675 Da , dev . 5 ppm を示す。

40

【 0140 】

方法 B

3 - ピリジン - 3 - イル - 3 , 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンフマル酸塩 ( 化合物 B 1 )

9 - メチル - 3 - ピリジン - 3 - イル - 3 , 9 - ジアザピシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン

50

(1.0 g、4.46 mmol)、2, 2, 2 - トリクロロエチルクロロホルメート (2.8 g、13.4 mmol) 及びトルエン (30 ml) の混合物を還流しながら 15 時間攪拌した。水 (30 ml) を添加し、相を分離した。有機相を蒸発した。酢酸 (15 ml) 及び水 (15 ml) 及び亜鉛粉 (1.46 g、22.3 mmol) を添加した。この混合物を 15 時間攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml、1 M) を添加し、次いでジクロロメタン (3 × 10 ml) で抽出した。粗生成物をジクロロメタン、メタノール及びアンモニア水の溶媒混合液 (9 : 1 : 1%) を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。フマル酸で飽和されたジエチルエーテル及びメタノールとの混合液 (9 : 1) の添加によって、対応する塩を得た。収量 57 mg (3%)。Mp 160.1 ~ 163.1。[M+H]<sup>+</sup> の LC-ESI-HRMS は 204.1501 Da。Calc. 204.150072 Da, dev. 0.1 ppm を示す。

## 【0141】

3 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3, 9 - ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン塩酸塩 (化合物 B2)

方法 B により調製した。[M+H]<sup>+</sup> の LC-ESI-HRMS は 238.1113 Da。Calc. 238.1111 Da, dev. 0.8 ppm を示す。

## 【0142】

3 - ピリジン - 2 - イル - 3, 9 - ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン遊離塩基 (化合物 B3)

方法 B により調製した。[M+H]<sup>+</sup> の LC-ESI-HRMS は 204.1498 Da。Calc. 204.150072 Da, dev. -1.3 ppm を示す。

## 【0143】

3 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 2 - イル) - 3, 9 - ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン遊離塩基 (化合物 B4)

方法 B により調製した。[M+H]<sup>+</sup> の LC-ESI-HRMS は 272.0724 Da。Calc. 272.072128 Da, dev. 1 ppm を示す。

## 【0144】

## 方法 C

9 - メチル - 3 - ピリダジン - 3 - イル - 3, 9 - ジアザビシクロ [3.3.1] ノナンフマル酸塩 (化合物 C1)

3 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 9 - メチル - 3, 9 - ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン (1.16 g、4.6 mmol)、パラジウム担持炭素 (5%、400 mg) 及びエタノール (50 ml、96%) の混合物を水素下で攪拌しセリットを通して濾過し、次いで蒸発した。粗生成物をジクロロメタン、メタノール及びアンモニア水の溶媒混合液 (9 : 1 : 1) を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。フマル酸で飽和されたジエチルエーテルとメタノールとの混合液 (9 : 1) の添加によって、対応する塩を得た。収量 261 mg (95%)。[M+H]<sup>+</sup> の LC-ESI-HRMS は 219.1601 Da。Calc. 219.160971 Da, dev. -4 ppm を示す。

## 【0145】

## 方法 D

3 - (6 - プロモピリジン - 3 - イル) - 9 - メチル - 3, 9 - ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン遊離塩基 (化合物 D1)

9 - メチル - 3 - ピリジン - 3 - イル - 3, 9 - ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン (1.38 g、6.2 mmol) 及びアセトニトリル (40 ml) の混合物を 0 °C に冷却した。アセトニトリル (20 ml) 中の N - プロモスクシニミド (1.1 g、6.2 mmol) を 2 時間かけて添加した。この混合物を室温で終夜攪拌した。この混合物を蒸発した。水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml、1 M) を添加し、次いでジクロロメタン (3 × 10 ml) で抽出した。この生成物をジクロロメタン、メタノール及びアンモニア水の溶媒混合液 (9 : 1 : 1%) を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。収量

10

20

30

40

50

900 mg (49%)。[M+H]<sup>+</sup>のLC-ESI-HRMSは296.0757 Da . Calc. 296.076235 Da , dev. - 1.8 ppmを示す。

【0146】

3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-9-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン(化合物D2)

方法Dにより調製した。

【0147】

方法E

9,9-ジメチル-3-(6-プロモピリジン-3-イル)-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナンオニウムヨウ化物(化合物E1)

10

ジクロロメタン(10ml)中の3-(6-プロモピリジン-3-イル)-9-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1](0.20g、0.67mmol)の混合物を-70に冷却した。ヨードメタン(95.8mg、0.67mmol)を-70で添加し、-70で1時間攪拌した。この混合物を室温にし、終夜攪拌した。この混合物を蒸発し、ジエチルエーテルとメタノール(5%)との混合物を添加し、この生成物を攪拌し、ろ過により単離した。収量220mg(74%)。M<sup>+</sup>のLC-ESI-HRMSは310.0922 Da . Calc. 310.0919 Da , dev. 1 ppmを示す。

【0148】

(実施例2)

生物活性

20

<sup>3</sup>H-シチシン結合のインビトロ阻害

分子生物学研究が脳中に少なくとも10種のニコチン性受容体遺伝子があることを明らかにした。ニコチンへの高親和性を有する主要なサブタイプは、<sub>4</sub>及び<sub>2</sub>サブユニットを含む。後者のタイプのnAChRsは選択的にニコチンアゴニスト<sup>3</sup>H-シチシンによって標識化することができる。

【0149】

<sup>3</sup>H-シチシン結合のインビトロ阻害を測定するための標準アッセイは、例えばWO02/096911に記載されている。この試験を受けた場合、本発明の化合物はマイクロモル又はマイクロモル以下の範囲に阻害活性を示す。

【0150】

30

このような測定の結果は下記の表1に示されている。

【0151】

表1

<sup>3</sup>H-シチシン結合のインビトロ阻害

【表1】

| 化合物番号 | IC <sub>50</sub><br>(μM) |
|-------|--------------------------|
| A1    | 0.0063                   |
| B1    | 0.0025                   |
| C1    | 0.46                     |

40

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|   |
|---|
| International application No<br>PCT/EP2007/051272 |
|---|

|   |  |                       |
|---|--|-----------------------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER<br>INV. C07D471/08 A61K31/4995 A61P25/00 A61P25/28 A61P29/00  |  |                       |
| 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)<br>C07D   |  |                       |
| 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)<br>EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data   |  |                       |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT  |  |                       |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
| X   | WO 00/44755 A (ABBOTT LAB [US])<br>3 August 2000 (2000-08-03)<br>see definition of X, Y, V, W, Z, L1 and R1<br>in claim 1 and activity as nicotinic<br>acetylcholine receptor ligands<br>----- | 1-12                  |
| <input 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 :<br>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier document but published on or after the international filing date<br>*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)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>*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<br>*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<br>*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.<br>*Z* document member of the same patent family |  |                       |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>31 May 2007  | Date of mailing of the international search report<br><br>06/06/2007   |                       |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016   | Authorized officer<br><br>TRAEGLER-GOELDEL, M  |                       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2007/051272**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.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claim 12 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/EP2007/051272

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 0044755                             | A                | 03-08-2000              |                  |
|  |                  | AT 253067 T             | 15-11-2003       |
|  |                  | AU 773795 B2            | 03-06-2004       |
|  |                  | AU 2856900 A            | 18-08-2000       |
|  |                  | BG 105836 A             | 29-03-2002       |
|  |                  | BR 0007664 A            | 07-05-2002       |
|  |                  | CA 2361525 A1           | 03-08-2000       |
|  |                  | CN 1345320 A            | 17-04-2002       |
|  |                  | CN 1636996 A            | 13-07-2005       |
|  |                  | CZ 20012716 A3          | 14-11-2001       |
|  |                  | DE 60006213 D1          | 04-12-2003       |
|  |                  | DE 60006213 T2          | 29-07-2004       |
|  |                  | DK 1147112 T3           | 23-02-2004       |
|  |                  | EP 1147112 A1           | 24-10-2001       |
|  |                  | ES 2209825 T3           | 01-07-2004       |
|  |                  | HK 1043116 A1           | 15-10-2004       |
|  |                  | HU 0200332 A2           | 29-06-2002       |
|  |                  | JP 2002535409 T         | 22-10-2002       |
|  |                  | NO 20013731 A           | 18-09-2001       |
|  |                  | NZ 512884 A             | 26-03-2004       |
|  |                  | PT 1147112 T            | 31-03-2004       |
|  |                  | SK 10692001 A3          | 07-01-2002       |
|  |                  | TR 200102162 T2         | 21-12-2001       |
|  |                  | ZA 200105835 A          | 16-10-2002       |

## 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     | 25/14 (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     | 25/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/00       |
| 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     | 37/08 (2006.01)  | A 6 1 P | 37/08       |
| 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     | 25/34 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/34       |
| 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     | 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 43/00 1 1 1 |
| A 6 1 K     | 31/444 (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 1 2 3 |
| A 6 1 K     | 31/501 (2006.01) | A 6 1 K | 31/444      |
| A 6 1 K     | 31/506 (2006.01) | A 6 1 K | 31/501      |
|             |                  | 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, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, 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 齋子

(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

(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 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 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 クリステンセン、イエッペ、カイセル  
 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) 4C064 AA04 CC01 DD01 EE01 FF04 GG12 GG14  
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA05 ZA06  
 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZA59 ZA68 ZA72 ZA81  
 ZA94 ZB13 ZC39 ZC42