

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-523402

(P2022-523402A)

(43)公表日 令和4年4月22日(2022.4.22)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/15 (2006.01)	A 6 1 K 31/15	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
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 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全45頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-551941(P2021-551941)	(71)出願人 520319303
(86)(22)出願日 令和2年3月2日(2020.3.2)	アプレキサ ファーマスーティカルズ,
(85)翻訳文提出日 令和3年10月29日(2021.10.29)	インコーポレイテッド
(86)国際出願番号 PCT/US2020/020709	Abrexa Pharmaceuticals,
(87)国際公開番号 WO2020/180823	Inc.
(87)国際公開日 令和2年9月10日(2020.9.10)	アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2
(31)優先権主張番号 62/937,653	1 0 3 サンディエゴ ユーパス ストリ
(32)優先日 令和1年11月19日(2019.11.19)	ート 1 2 8 2
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	(74)代理人 100073184
(31)優先権主張番号 62/929,694	弁理士 柳田 征史
(32)優先日 令和1年11月1日(2019.11.1)	(74)代理人 100123652
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	弁理士 坂野 博行
(31)優先権主張番号 62/812,309	(74)代理人 100175042
	弁理士 高橋 秀明
	(72)発明者 ヴィラフランカ,ヘスース エ
	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 術後認知機能障害の予防及び治療のための化合物

## (57)【要約】

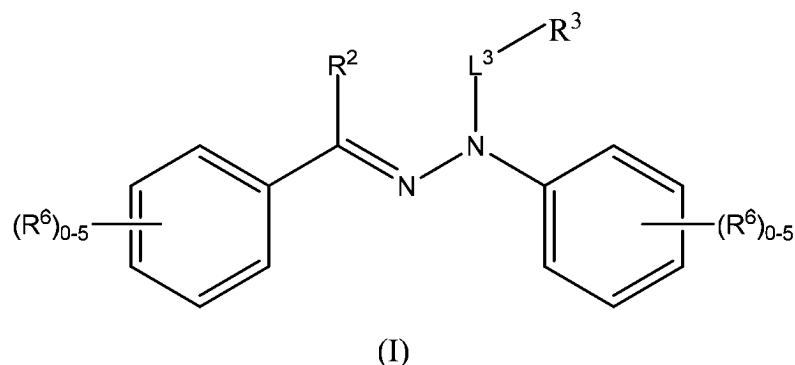
ある特定の態様において、医療処置の前、最中、又は後に本明細書に開示される化合物を対象に投与することによって、術後認知機能障害又はその1つ以上の症状を予防、軽減、遅延、及び治療する方法が本明細書に提示される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

対象における術後認知機能障害（POCD）又はその1つ以上の症状を予防、軽減、遅延、又は治療する方法であって、式 I の構造：

## 【化 1】



10

若しくはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、又は互変異性体を含む、治療的有効量の化合物を前記対象に投与するステップを含む、方法

[ 式中、

R<sup>2</sup> は、H 及びメチルからなる群より選択され；

20

R<sup>3</sup> はトリフルオロメチル又は他のフルオロ置換アルキルであり；

L<sup>3</sup> はカルボニルであり；

R<sup>6</sup> は、存在ごとに独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリーロキシ、置換アリーロキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリーロチオ、カルボニル、アリール、置換アリール、置換複素環式、ハロゲン、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アミノ、アミジノ、カルバメート、S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>、及びC(O)R<sup>8</sup> からなる群より選択されるか、あるいは、隣接する位置にある2つのR<sup>6</sup>が結合して、前記隣接するフェニル部分と融合した、任意選択的に置換されたヘテロアリール又はヘテロアルキル環を形成し；

R<sup>7</sup> は、H、R<sup>9</sup>、NH<sub>2</sub>、HNHR<sup>9</sup>、又はNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>であり；

30

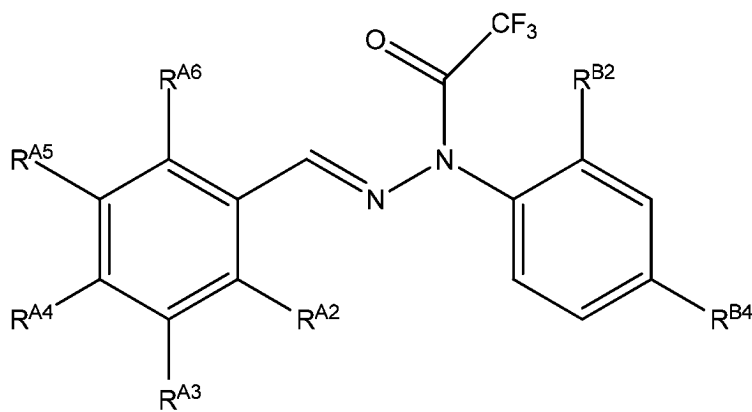
R<sup>8</sup> は、OH、OR<sup>9</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>9</sup>、又はNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>であり；

R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> は、存在ごとに独立して、任意選択的に置換されたアルキルであり；かつ n = 1 又は 2 である】。

## 【請求項 2】

前記化合物が、式 II の構造：

## 【化 2】



40

若しくはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、又は互変異性体を有する、請求項 1 に記載の方法

50

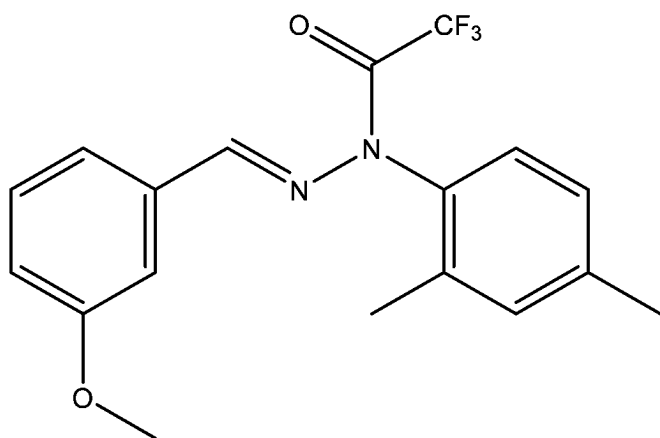
[ 式中、

- ( i ) R A 2、R A 4、R A 5、及び R A 6 は H であり、R A 3 はメトキシであり、R B 2 はメチルであり、R B 4 はメチルであるか；又は  
 ( i i ) R A 2、R A 3、R A 5、及び R A 6 は H であり、R A 4 はメトキシであり、R B 2 はメチルであり、R B 4 はメチルであるか；又は  
 ( i i i ) R A 2、R A 3、R A 4、R A 5、及び R A 6 は H であり、R B 2 は H であり、R B 4 は H であるか；又は  
 ( i v ) R A 2、R A 3、R A 4、R A 5、及び R A 6 は H であり、R B 2 はメチルであり、R B 4 はメチルであるか；又は  
 ( v ) R A 2、R A 4、R A 5、及び R A 6 は H であり、R A 3 はメトキシであり、R B 2 は H であり、R B 4 は H であるか；又は  
 ( v i ) R A 2、R A 3、R A 4、R A 5、及び R A 6 は H であり、R B 2 は H であり、R B 4 はメチルであるか；又は  
 ( v i i ) R A 2、R A 4、R A 5、及び R A 6 は H であり、R A 3 はメトキシであり、R B 2 は H であり、R B 4 はメチルであるか；又は  
 ( v i i i ) R A 2、R A 3、R A 4、R A 5、及び R A 6 は H であり、R B 2 はメチルであり、R B 4 は H であるか；又は  
 ( i x ) R A 2、R A 4、R A 5、及び R A 6 は H であり、R A 3 はメトキシであり、R B 2 はメチルであり、R B 4 は H であるか；又は  
 ( x ) R A 2、R A 3、R A 5、及び R A 6 は H であり、R A 4 は C O O H であり、R B 2 はメチルであり、R B 4 はメチルであるか；又は  
 ( x i ) R A 2、R A 4、及び R A 5 は H であり、R A 3 及び R A 6 はヒドロキシルであり、R B 2 はメチルであり、R B 4 はメチルであるか；又は  
 ( x i i ) R A 2、R A 4、及び R A 6 は H であり、R A 3 及び R A 5 はヒドロキシルであり、R B 2 はメチルであり、R B 4 はメチルであるか；又は  
 ( x i i i ) R A 2、R A 4、及び R A 5 は H であり、R A 3 はメトキシであり、R A 6 は F であり、R B 2 は H であり、R B 4 は C l であるか；又は  
 ( x i v ) R A 3 及び R A 5 は H であり、R A 2 及び R A 6 は F であり、R A 4 はヒドロキシルであり、R A 6 は F であり、R B 2 は H であり、R B 4 は F であるか；又は  
 ( x v ) R A 2、R A 4、及び R A 6 は H であり、R A 3 はヒドロキシルであり、R A 5 は F であり、R B 2 は H であり、R B 4 は F であるか；又は  
 ( x v i ) R A 2、R A 5、及び R A 6 は H であり、R A 3 と R A 4 を合わせて - O - C H 2 - O - であり、R A 5 は F であり、R B 2 は H であり、R B 4 は F である ]。

【請求項 3】

前記化合物が、式 I V の構造：

【化 3】



(IV)

若しくはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、又は互変異性体

を含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 P O C D が、医療処置によって誘発されるか、又は医療処置の結果である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記医療処置が大手術を含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記大手術が、0.5 時間から 20 時間の期間を有する外科的処置を含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記医療処置が、心臓手術、血管形成術、臓器移植手術、臓器又は組織の完全又は部分的除去、脳手術、骨置換又は修復手術、腹部手術、顔面再建又は修復手術、及び骨盤底手術から選択される、請求項 4 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 8】

前記対象が 60 歳超、又は 65 歳超である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記対象がヒトである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記対象が、前記医療処置の前に安定した認知機能を示す、請求項 4 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 11】

前記対象が、前記医療処置の前に、以前に認知障害又は神経変性疾患と診断されていない、請求項 4 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記対象が、前記医療処置の前に神経変性疾患と診断される、請求項 4 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、緑内障、網膜変性症、黄斑変性症、老人性難聴、軽度の認知機能障害、認知症、進行性核上性麻痺、脊髄小脳失調症、網膜神経障害、末梢神経障害、糖尿病性神経障害、バックグラウンド神経障害、家族性アミロイド多発神経障害、老人性全身性アミロイドーシス、プリオン性疾患、スクレイピー、ウシ海綿状脳症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、及びアミロイド症から選択される、請求項 12 に記載の方法。

30

【請求項 14】

前記化合物が、前記医療処置又は手術の前、周術期、最中、又は後に投与される、請求項 4 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記化合物が 0.5 mg / kg から 50 mg / kg の用量で投与される、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 16】

前記化合物が経口又は静脈内投与される、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、術後認知機能障害の治療及び / 又は予防のためのある特定の化合物の使用に関する。

【背景技術】

50

## 【 0 0 0 2 】

術後認知機能障害（POCD）は、医療処置又は手術が行われた後に対象に観察される認知機能の障害又は低下である。POCDの発生は、心臓手術後に最も頻繁に観察される。しかしながら、最近の幾つかの研究において、POCDが心臓以外の手術後に発生することが確認されている。POCDは、大手術後のすべての年齢の成人患者においてよく見られる。しかしながら、POCDを発症するリスクは年齢とともに増加する。POCDの重症度及び期間もまた、年齢とともに増加するように見え、高齢の対象（例えば、60歳以上）は、大手術後に長期的な認知的問題が発生するリスクが高くなる。POCDのリスクは年齢とともに増加するが、実施される手術の種類もまた関連している可能性がある。POCDのリスク又は重症度は、麻酔の種類と関連しているようには見えない。例えば、POCDは、局所/局所麻酔又は全身麻酔を利用した手術後にも同じように発生する可能性がある。POCDのリスク、期間、及び重症度は、高アルコール摂取の病歴、喫煙歴、教育レベルの低い患者、脳卒中の既往歴のある患者、及び既存の認知障害（例えば、軽度の認知機能障害）のある患者とも関連しているように見える。

10

## 【 0 0 0 3 】

POCDの病因及びPOCDを引き起こす根本的な生物学的機構はよく理解されていない。

## 【 発明の概要 】

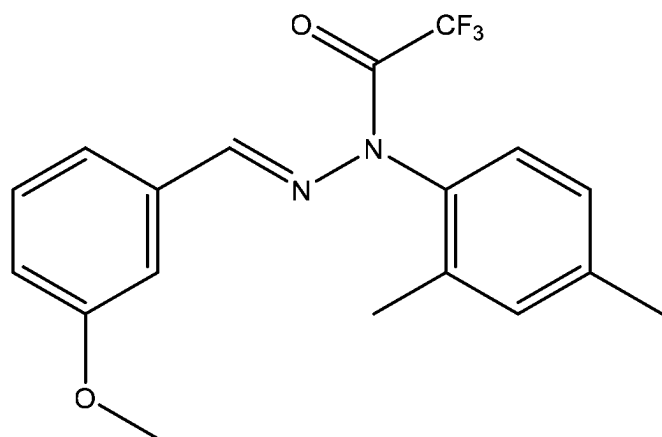
## 【 0 0 0 4 】

ある特定の態様では、治療的有効量の本明細書に開示される化合物（例えば、「本発明の化合物」と呼ばれることもある）を対象に投与するステップを含む、対象における術後認知機能障害（POCD）又はその1つ以上の症状を予防、軽減、遅延、又は治療する方法が提供される。幾つかの実施形態では、本発明の化合物は、式IVの構造：

20

## 【 0 0 0 5 】

## 【 化 1 】



(IV)

30

## 【 0 0 0 6 】

若しくはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、又は互変異性体を含む。

40

## 【 0 0 0 7 】

該方法のある特定の実施形態では、POCDは、医療処置によって誘発されるか、又は医療処置の結果である。幾つかの実施形態では、医療処置は大手術を含む。ある特定の実施形態では、大手術は、0.5から20時間の期間を有する外科的処置を含む。幾つかの実施形態では、医療処置は、心臓手術、血管形成術、臓器移植手術、臓器又は組織の完全又は部分的除去、脳手術、骨置換又は修復手術、腹部手術、顔面再建又は修復手術、及び骨盤底手術から選択される。

## 【 0 0 0 8 】

幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、対象は60歳超、又は65歳超である。幾つかの実施形態では、対象は、医療処置の前に安定した認知機能を

50

示す。幾つかの実施形態では、対象は、医療処置の前に、以前に認知障害又は神経変性疾患と診断されていない。

【0009】

ある特定の実施形態では、対象は、医療処置の前に神経変性疾患と診断される。幾つかの実施形態では、神経変性疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、緑内障、網膜変性症、黄斑変性症、老人性難聴、軽度の認知機能障害、認知症、進行性核上性麻痺、脊髄小脳失調症、網膜神経障害、末梢神経障害、糖尿病性神経障害、バックグラウンド神経障害、家族性アミロイド多発神経障害、老人性全身性アミロイドーシス、プリオン性疾患、スクレイピー、ウシ海綿状脳症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、及びアミロイド症から選択される。

10

【0010】

ある特定の態様では、本発明の化合物は、医療処置又は手術の前、周術期、最中、又は後に投与される。幾つかの実施形態では、本発明の化合物は、0.5 mg/kgから100 mg/kgの用量で投与される。幾つかの実施形態では、本発明の化合物は、経口投与又は静脈内投与される。

【発明を実施するための形態】

【0011】

POCDを治療又は予防するための化合物が、本明細書に提示される。

【0012】

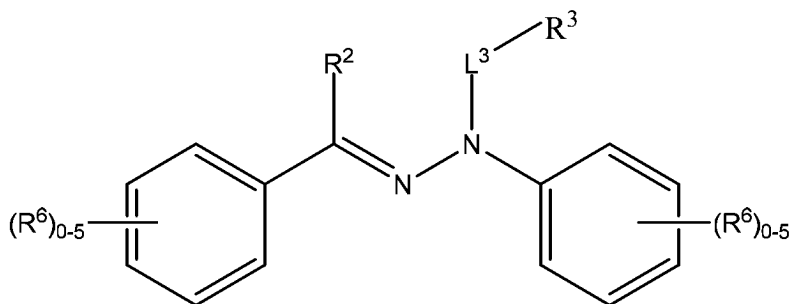
本発明の化合物

20

幾つかの実施形態では、POCD又はその1つ以上の症状の予防又は治療に使用するための化合物が提供される。幾つかの実施形態では、本発明の化合物は、式Iの構造：

【0013】

【化2】



(I)

30

【0014】

若しくはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、又は互変異性体を含む。式Iの幾つかの実施形態では、R<sup>2</sup>は、水素(H)又はメチルであり；R<sup>3</sup>は、メチル、フッ素置換アルキル(例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチル)、又は臭素置換アルキル(例えば、プロモメチル、ジプロモメチル、トリプロモメチル)であり；L<sup>3</sup>はカルボニルであり；R<sup>6</sup>は、存在ごとに独立して、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシ、メトキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アリーロキシ、置換アリーロキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリーロチオ、カルボニル、カルボキシ、アリーロ、置換アリーロ、置換複素環式、ハロゲン、シアノ、シアノアルキル、アミン、メチルアミン、ジメチルアミン、ニトロ、アミノ、アミジノ、カルバメート、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>、及びC(O)R<sup>8</sup>から選択されるか、あるいは、隣接する位置にある2つのR<sup>6</sup>が結合して、隣接するフェニル部分と融合した、任意選択的に置換されたヘテロアリーロ又はヘテロアルキル環を形成し；ここで、R<sup>7</sup>は、H、R<sup>9</sup>、NH<sub>2</sub>、HN R<sup>9</sup>、及びNR<sup>9</sup>

40

50

R<sup>10</sup>から選択され；R<sup>8</sup>は、OH、OR<sup>9</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>9</sup>、及びNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>から選択され；ここで、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、存在ごとに独立して、任意選択的に置換されたアルキルであり；かつ、nは1又は2である。

## 【0015】

式Iのある特定の実施形態では、R<sup>6</sup>は、存在ごとに独立して、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヒドロキシル、アルコキシ、メトキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、カルボニル、カルボキシル、又はC(O)R<sup>8</sup>から選択され；ある特定のこのような態様では、R<sup>6</sup>は、存在ごとに、メチル、メトキシ、ペルフルオロメチル、ペルフルオロメトキシ、ヒドロキシル、Cl、F、又はIである。式Iの幾つかの実施形態では、L<sup>3</sup>はカルボニルであり、R<sup>3</sup>はCF<sub>3</sub>であり、R<sup>2</sup>はHであり、R<sup>6</sup>は、存在ごとに、n<sub>u</sub>l<sub>l</sub>又はHである。式Iの幾つかの実施形態では、L<sup>3</sup>はカルボニルであり、R<sup>3</sup>はCF<sub>3</sub>であり、R<sup>2</sup>はHであり、R<sup>6</sup>は、存在ごとに、メチル又はメトキシから独立して選択される。式Iの幾つかの実施形態では、L<sup>3</sup>はカルボニルであり、R<sup>3</sup>はCF<sub>3</sub>であり、R<sup>2</sup>はメチルであり、R<sup>6</sup>は、存在ごとに、メチル又はメトキシから独立して選択される。

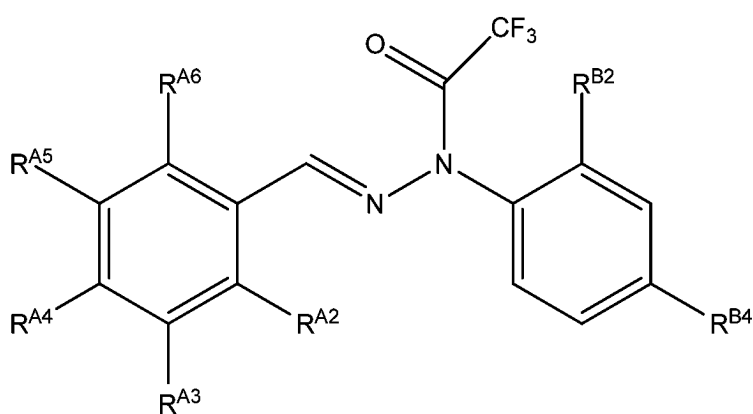
10

## 【0016】

幾つかの実施形態では、本発明の化合物は、式IIの構造：

## 【0017】

## 【化3】



20

(II)

30

## 【0018】

若しくはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、又は互変異性体を含み、式中：

(i) RA<sup>2</sup>、RA<sup>4</sup>、RA<sup>5</sup>、及びRA<sup>6</sup>はHであり、RA<sup>3</sup>はメトキシであり、RB<sup>2</sup>はメチルであり、RB<sup>4</sup>はメチルであり；

(ii) RA<sup>2</sup>、RA<sup>3</sup>、RA<sup>5</sup>、及びRA<sup>6</sup>はHであり、RA<sup>4</sup>はメトキシであり、RB<sup>2</sup>はメチルであり、RB<sup>4</sup>はメチルであり；

(iii) RA<sup>2</sup>、RA<sup>3</sup>、RA<sup>4</sup>、RA<sup>5</sup>、及びRA<sup>6</sup>はHであり、RB<sup>2</sup>はHであり、RB<sup>4</sup>はHであり；

(iv) RA<sup>2</sup>、RA<sup>3</sup>、RA<sup>4</sup>、RA<sup>5</sup>、及びRA<sup>6</sup>はHであり、RB<sup>2</sup>はメチルであり、RB<sup>4</sup>はメチルであり；

40

(v) RA<sup>2</sup>、RA<sup>4</sup>、RA<sup>5</sup>、及びRA<sup>6</sup>はHであり、RA<sup>3</sup>はメトキシであり、RB<sup>2</sup>はHであり、RB<sup>4</sup>はHであり；

(vi) RA<sup>2</sup>、RA<sup>3</sup>、RA<sup>4</sup>、RA<sup>5</sup>、及びRA<sup>6</sup>はHであり、RB<sup>2</sup>はHであり、RB<sup>4</sup>はメチルであり；

(vii) RA<sup>2</sup>、RA<sup>4</sup>、RA<sup>5</sup>、及びRA<sup>6</sup>はHであり、RA<sup>3</sup>はメトキシであり、RB<sup>2</sup>はHであり、RB<sup>4</sup>はメチルであり；

(viii) RA<sup>2</sup>、RA<sup>3</sup>、RA<sup>4</sup>、RA<sup>5</sup>、及びRA<sup>6</sup>はHであり、RB<sup>2</sup>はメチルであり、RB<sup>4</sup>はHであり；

(ix) RA<sup>2</sup>、RA<sup>4</sup>、RA<sup>5</sup>、及びRA<sup>6</sup>はHであり、RA<sup>3</sup>はメトキシであり、R

50

B 2 はメチルであり、R B 4 は H であり；

( x ) R A 2、R A 3、R A 5、及び R A 6 は H であり、R A 4 は C O O H であり、R B 2 はメチルであり、R B 4 はメチルであり；

( x i ) R A 2、R A 4、及び R A 5 は H であり、R A 3 及び R A 6 はヒドロキシルであり、R B 2 はメチルであり、R B 4 はメチルであり；

( x i i ) R A 2、R A 4、及び R A 6 は H であり、R A 3 及び R A 5 はヒドロキシルであり、R B 2 はメチルであり、R B 4 はメチルであり；

( x i i i ) R A 2、R A 4、及び R A 5 は H であり、R A 3 はメトキシであり、R A 6 は F であり、R B 2 は H であり、R B 4 は C l であり；

( x i v ) R A 3 及び R A 5 は H であり、R A 2 及び R A 6 は F であり、R A 4 はヒドロキシルであり、R A 6 は F であり、R B 2 は H であり、R B 4 は F であり；

( x v ) R A 2、R A 4、及び R A 6 は H であり、R A 3 はヒドロキシルであり、R A 5 は F であり、R B 2 は H であり、R B 4 は F であるか；又は

( x v i ) R A 2、R A 5、及び R A 6 は H であり、R A 3 及び R A 4 を合わせて - O - C H <sub>2</sub> - O - であり、R A 5 は F であり、R B 2 は H であり、R B 4 は F である。

【 0 0 1 9 】

式 I I の化合物の幾つかの実施形態では、R A 2、R A 5、及び R A 6 は H であり、R A 3 はメトキシであり、R B 2 及び R B 4 はメチルであり、R A 4 は、H、N O <sub>2</sub>、O H、

メトキシ、フェノール、メチル、フッ素 ( F )、N ( C H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>、C H C ( C N ) <sub>2</sub>、及び O - t e r t - ブチルジメチルシリル ( O T B D M S ) から選択される。式 I I の化合物の幾つかの実施形態では、R A 2、R A 4、R A 5、及び R A 6 は H であり、R A 3 は

メトキシであり、R B 2 はメチルであり、R B 4 はメチルである。式 I I の化合物の幾つかの実施形態では、R A 2、R A 3、R A 5、及び R A 6 は H であり、R A 4 はメトキシ

であり、R B 2 はメチルであり、R B 4 はメチルである。式 I I の化合物の幾つかの実施形態では、R A 2、R A 3、R A 4、R A 5、及び R A 6 は H であり、R B 2 はメチルで

あり、R B 4 はメチルである。式 I I の化合物の幾つかの実施形態では、R A 2、R A 4、R A 5、及び R A 6 は H であり、R A 3 はメトキシであり、R B 2 は H であり、R B 4

は H である。式 I I の化合物の幾つかの実施形態では、R A 2、R A 3、R A 4、R A 5、及び R A 6 は H であり、R B 2 は H であり、R B 4 はメチルである。式 I I の化合物の

幾つかの実施形態では、R A 2、R A 3、R A 4、R A 5、及び R A 6 は H であり、R B 2 は H であり、R B 4 はメチルである。式 I I の化合物の幾つかの実施形態では、R A 2

、R A 4、R A 5 及び R A 6 は H であり、R A 3 はメトキシであり、R B 2 は H であり、R B 4 はメチルである。式 I I の化合物の幾つかの実施形態では、R A 2、R A 4、R A 5

及び R A 6 は H であり、R A 3 はメトキシであり、R B 2 はメチルであり、R B 4 は H である。式 I I の化合物の幾つかの実施形態では、R A 2、R A 3、R A 4、R A 5 及び

R A 6 は H であり、R B 2 はメチルであり、R B 4 は H である。式 I I の化合物の幾つかの実施形態では、R A 2、R A 3、R A 5 及び R A 6 は H であり、R A 4 はカルボキシル

であり、R B 2 はメチルであり、R B 4 はメチルである。式 I I の化合物の幾つかの実施形態では、R A 2、R A 4、R A 5 及び R A 6 は H であり、R A 3 はカルボキシルであり

、R B 2 はメチルであり、R B 4 はメチルである。

【 0 0 2 0 】

幾つかの実施形態では、本発明の化合物は、式 V I の構造：

【 0 0 2 1 】

10

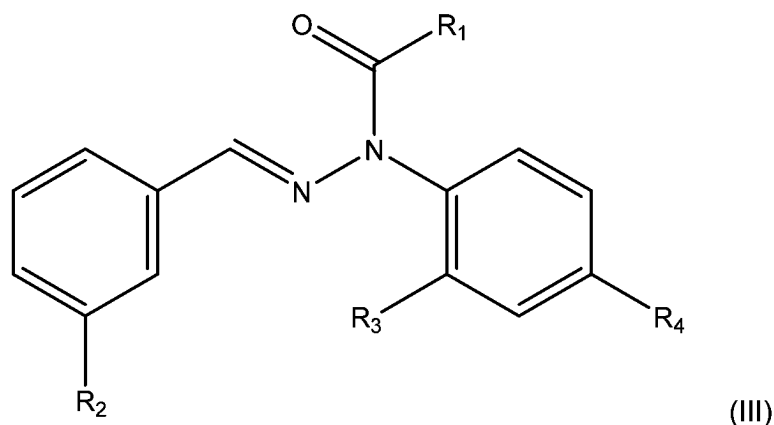
20

30

40

50

## 【化4】



10

## 【0022】

若しくはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、又は互変異性体を含み、式中、 $R_1$ は、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、プロモメチル、ジプロモメチル、又はトリプロモメチルであり； $R_2$ は、メチル、メトキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、又は $OCBr_3$ であり； $R_3$ 及び $R_4$ は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン（例えば、 $Cl$ 、 $F$ 又は $Br$ ）、メチル、メトキシ、及びアミンから独立して選択される。式IIIの幾つかの実施形態では、 $R_1$ は $CF_3$ （トリフルオロメチル）であり、 $R_2$ は $OCH_3$ であり、 $R_3$ 及び $R_4$ はメチルである。式IIIの幾つかの実施形態では、 $R_1$ は $CF_3$ （トリフルオロメチル）であり、 $R_2$ は $OCF_3$ であり、 $R_3$ 及び $R_4$ はメチルである。

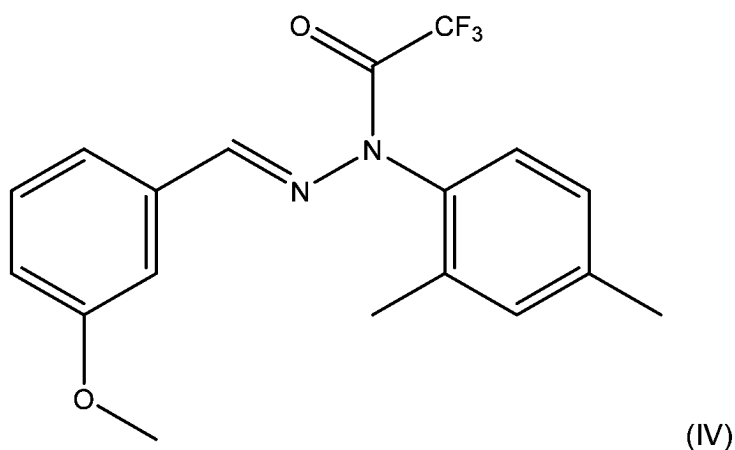
20

## 【0023】

幾つかの実施形態では、本発明の化合物は、以下の式IVの構造、若しくはその薬学的に許容される塩、立体異性体、又は互変異性体を含む。

## 【0024】

## 【化5】



30

40

## 【0025】

式IVの構造は、本明細書では「J147」と呼ばれることがある。

## 【0026】

以下の用語は、以下に記載されるそれぞれの定義を有する。

## 【0027】

「アルキル」とは、約1から最大約12個の範囲の炭素原子（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）を有する直鎖又は分岐鎖アルキルラジカルを指す。「置換アルキル」は、本明細書に記載される1つ以上の置換基（例えば、1、2、3、4、又はさらには5つ）をさらに有するアルキルを指す。「任意選択的に置換されたアルキル」とは、ア

50

ルキル又は置換アルキルを指す。

【0028】

「シクロアルキル」とは、約3から最大約12個の範囲の炭素原子を含む、環式環含有基を指す。「置換シクロアルキル」とは、アルキル、置換アルキル、並びに本明細書に記載される置換基のいずれかから選択される1つ以上の置換基（例えば、1、2、3、4、又はさらには5つ）をさらに有するシクロアルキルを指す。「任意選択的に置換されたシクロアルキル」とは、シクロアルキル又は置換シクロアルキルを指す。

【0029】

「複素環」、「複素環式」などの用語は、環の一部として1つ以上のヘテロ原子（例えば、N、O、Sなど）を含み、かつ1から最大約14個の範囲の炭素原子を有する、環状（すなわち、環含有）基を指す。「置換複素環式」などの用語とは、本明細書に記載される1つ以上の置換基（例えば、1、2、3、4、又はさらには5つ）をさらに有する複素環を指す。例示的な複素環式部分には、飽和環、不飽和環、及び芳香族ヘテロ原子含有環系、例えば、エポキシ、テトラヒドロフラン、オキサゾリン、ピロール、ピリジン、フランなどが含まれる。「任意選択的に置換された複素環」などの用語とは、複素環又は置換複素環を指す。

【0030】

「任意選択的に置換された二環式環」への言及は、任意選択的に本明細書で定義されるような置換を含む、当技術分野で知られている二環式環構造を指す。

【0031】

「アルケニル」とは、少なくとも1つ、1~3、1~2、又は1つの炭素-炭素二重結合を有する、2から約20個の炭素原子を含む直鎖、分岐鎖、又は環状ヒドロカルビル基を指す。「置換アルケニル」とは、本明細書に記載されるような置換を伴って、1つ以上、例えば、1、2、3、4、又はさらには5つの位置で置換されたアルケニルを指す。「任意選択的に置換されたアルケニル」とは、アルケニル又は置換アルケニルを指す。幾つかの実施形態では、アルケニルはエチレニル又はプロピレニルである。ある特定の実施形態では、置換アルケニルは、置換エチレニル又は置換プロピレニルである。幾つかの実施形態では、エチレニル又はプロピレニルは、1つ以上のCN部分で置換されている。例えば、幾つかの実施形態では、置換エチレニルは、 $(CN)_2C=CH-$ を含む。

【0032】

「アリール」とは、6から最大約14個の範囲の炭素原子を有する芳香族基を指す。「置換アリール」とは、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、カルボニル、アリール、置換アリール、複素環式、置換複素環式、ハロゲン、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アミノ、アミド、アミジノ、カルボキシル、カルバメート、 $SO_2X$ （ここで、Xは、H、R、 $NH_2$ 、 $NHR$ 又は $NR_2$ 、 $SO_3Y$ であり、ここで、Yは、H、 $NH_2$ 、 $NHR$ 又は $NR_2$ 、又は $C(O)Z$ であり、ここで、Zは、OH、OR、 $NH_2$ 、 $NHR$ 又は $NR_2$ などである）から選択される1つ以上の置換基（例えば、1、2、3、4、又はさらには5つ）をさらに有するアリーラジカルを指す。「任意選択的に置換されたアリール」とは、アリール又は置換アリールを指す。

【0033】

「アラルキル」とは、アリール基で置換されたアルキル基を指す。「置換アラルキル」とは、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、並びに本明細書に記載される置換基のいずれかから選択される1つ以上の置換基（例えば、1、2、3、4、又はさらには5つ）をさらに有するアラルキルを指す。したがって、アラルキル基は、とりわけ、ベンジル、ジフェニルメチル、及び1-フェニルエチル（ $-CH(C_6H_5)(CH_3)$ ）を含む。「任意選択的に置換されたアラルキル」とは、アラルキル又は置換アラルキルを指す。

【0034】

10

20

30

40

50

「ヘテロアリアル」とは、典型的には2から最大約14個の範囲の炭素原子を有する、芳香族環の一部として1つ以上のヘテロ原子（例えば、N、O、Sなど）を含有する芳香族基を指し、「置換ヘテロアリアル」とは、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、並びに上記置換基のいずれかから選択される1つ以上の置換基（例えば、1、2、3、4、又はさらには5つ）をさらに有するヘテロアリアルラジカルを指す。

【0035】

「ヘテロアラルキル」及び「ヘテロアリアルアルキル」とは、1つ以上のヘテロアリアル基で置換されたアルキル基を指す。「置換ヘテロアラルキル」とは、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、並びに本明細書に記載される置換基のいずれかから選択される1つ以上の置換基（例えば、1、2、3、4、又はさらには5つ）をさらに有するヘテロアラルキルを指す。「任意選択的に置換されたヘテロアラルキル」とは、ヘテロアラルキル又は置換ヘテロアラルキルを指す。

10

【0036】

「ハロゲン」及び「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を指す。

【0037】

「ヒドロキシル」及び「ヒドロキシ」とは、官能性-OHを指す。

【0038】

「アルコキシ」は基-ORを示し、ここで、Rはアルキルである。「置換アルコキシ」は基-ORを示し、ここで、Rは置換アルキルである。「任意選択的に置換されたアルコキシ」とは、アルコキシ又は置換アルコキシを指す。

20

【0039】

「アリアルオキシ」は基-ORを示し、ここで、Rはアリアルである。「置換アリアルオキシ」は基-ORを示し、ここで、Rは置換アリアルである。「任意選択的に置換されたアリアルオキシ」とは、アリアルオキシ又は置換アリアルオキシを指す。

【0040】

「メルカプト」及び「チオール」とは、官能性-SHを指す。

【0041】

「アルキルチオ」及び「チオアルコキシ」とは、基-SR、-S(O)<sub>n</sub>=1-2-Rを指し、ここで、Rはアルキルである。「置換アルキルチオ」及び「置換チオアルコキシ」とは、基-SR、-S(O)<sub>n</sub>=1-2-Rを指し、ここで、Rは置換アルキルである。「任意選択的に置換されたアルキルチオ」及び「任意選択的に置換されたチオアルコキシ」とは、アルキルチオ又は置換アルキルチオを指す。

30

【0042】

「アリアルチオ」は基-SRを示し、ここで、Rはアリアルである。「置換アリアルチオ」は基-SRを示し、ここで、Rは置換アリアルである。「任意選択的に置換されたアリアルチオ」とは、アリアルチオ又は置換アリアルチオを指す。

【0043】

「アミノ」とは、置換基-NH<sub>2</sub>を含む、非置換、一置換、及び二置換アミノ基を指し、「モノアルキルアミノ」とは、Rがアルキル又は置換アルキルである、構造-NHRを有する置換基を指し、「ジアルキルアミノ」とは、各Rが独立してアルキル又は置換アルキルである、構造-NR<sub>2</sub>の置換基を指す。

40

【0044】

「アミジノ」は、基-C(=NR<sup>q</sup>)NR<sup>r</sup>R<sup>s</sup>を示し、ここで、R<sup>q</sup>、R<sup>r</sup>、及びR<sup>s</sup>は、独立して、水素又は任意選択的に置換されたアルキルである。

【0045】

「アミド基」への言及は、各Rが独立して、上記のようなH、アルキル、置換アルキル、アリアル、又は置換アリアルである、構造-C(O)-NR<sub>2</sub>の置換基を包含する。各RがHである場合、置換基は、「カルバモイル」とも呼ばれる（すなわち、構造-C(O)-NH<sub>2</sub>を有する置換基）。R基の1つのみがHである場合、置換基は、「モノアルキル

50

カルバモイル」(すなわち、Rが上記のようなアルキル又は置換アルキルである、構造 - C(O) - NHRを有する置換基)又は「アリアルカルバモイル」(すなわち、アリアルが置換アリアルを含めて上記定義された通りである、構造 - C(O) - NH(ary1)を有する置換基)とも呼ばれる。R基のいずれもHではない場合、置換基は、「ジアルキルカルバモイル」とも呼ばれる(すなわち、構造 - C(O) - NR<sub>2</sub>を有する置換基、ここで、各Rは独立して、上記のようなアルキル又は置換アルキルである)。

## 【0046】

「カルバメート」への言及は、構造 - O - C(O) - NR<sub>2</sub>の置換基を包含し、ここで、各Rは独立して、H、アルキル、置換アルキル、アリアル、又は置換アリアルである。

## 【0047】

「エステル基」への言及は、構造 - O - C(O) - ORの置換基を包含し、ここで、各Rは独立して、アルキル、置換アルキル、アリアル、又は置換アリアルである。

## 【0048】

「アシル」は、構造 - C(O)Rを有する基を指し、ここで、Rは、本明細書で定義される水素、アルキル、アリアルなどである。「置換アシル」とは、置換基Rが本明細書で定義されるように置換されているアシルを指す。「任意選択的に置換されたアシル」とは、アシル及び置換アシルを指す。

## 【0049】

「シアノアルキル」とは、基 - R - Nを指し、ここで、Rは、任意選択的に置換されたアルキレニルである。

## 【0050】

本明細書で用いられる場合、「置換」は、別の原子又は原子群(すなわち、置換基)で置換された原子又は原子群を示し、例えば、モノ、ジ、トリ、テトラ、ペンタ、又はさらにはヘキサ置換など、化学的に許容されるすべてのレベルの置換が含まれる。置換は、炭素及び酸素、窒素、硫黄などのヘテロ原子における置換など、化学的にアクセス可能な任意の位置で及び任意の原子において行われうる。例えば、置換部分には、そこに含まれる水素又は(一又は複数の)炭素原子への1つ以上の結合が、非水素及び/又は(一又は複数の)非炭素原子への結合によって置き換えられているものが含まれる。置換には、F、Cl、Br、及びIなどのハロゲン原子;ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリアルオキシ基、及びエステル基などの基の酸素原子;チオール基、アルキル及びアリアルスルフィド基、スルホン基、スルホニル基、及びスルホキシド基などの基の硫黄原子;アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリアルアミン、アルキルアリアルアミン、ジアリアルアミン、N-オキシド、イミド、及びエナミンなどの基の窒素原子;トリアルキルシリル基、ジアルキルアリアルシリル基、アルキルジアリアルシリル基、及びトリアルシリル基などの基のケイ素原子;並びに、当技術分野でよく知られている他の基のヘテロ原子が含まれうるが、これらに限定されない。

## 【0051】

置換基の非限定的な例には、限定はしないが、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(S)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-OR、-SR、-OC(O)R、-OC(S)R、-C(O)R、-C(S)R、-C(O)OR、-C(S)OR、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-C(O)NHR、-C(S)NHR、-C(O)NRR、-C(S)NRR、-S(O)<sub>2</sub>NHR、-S(O)<sub>2</sub>NRR、-C(NR)NHR、-C(NH)NRR、-NHC(O)R、-NHC(S)R、-NRC(O)R、-NRC(S)R、-NHS(O)<sub>2</sub>R、-NRS(O)<sub>2</sub>R、-NHC(O)NHR、-NHC(S)NHR、-NRC(O)NH<sub>2</sub>、-NRC(S)NH<sub>2</sub>、-NRC(O)NHR、-NRC(S)NHR、-NHC(O)NRR、-NHC(S)NRR、-NRC(O)NRR、-NRC(S)NRR、-NHS(O)<sub>2</sub>NHR、-NRS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>2</sub>NHR、-NHS(O)<sub>2</sub>NRR、-NRS(O)<sub>2</sub>NRR、-NHR、-NRRが含まれ、こ

10

20

30

40

50

で、Rは、存在ごとに独立して、H、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアリール、又は任意選択的に置換されたヘテロアリールである。次の化学官能基のうちの一つ以上を含む、任意選択的に置換されたヒドロカルビル部分での置換もまた、想定されている： - O - 、 - S - 、 - NR - 、 - O - C ( O ) - 、 - O - C ( O ) - O - 、 - O - C ( O ) - NR - 、 - NR - C ( O ) - 、 - NR - C ( O ) - O - 、 - NR - C ( O ) - NR - 、 - S - C ( O ) - 、 - S - C ( O ) - O - 、 - S - C ( O ) - NR - 、 - S ( O ) - 、 - S ( O )<sub>2</sub> - 、 - O - S ( O )<sub>2</sub> - 、 - O - S ( O )<sub>2</sub> - O - 、 - O - S ( O )<sub>2</sub> - NR - 、 - O - S ( O ) - 、 - O - S ( O ) - O - 、 - O - S ( O ) - NR - 、 - O - NR - C ( O ) - 、 - O - NR - C ( O ) - O - 、 - O - NR - C ( O ) - NR - 、 - NR - O - C ( O ) - 、 - NR - O - C ( O ) - O - 、 - NR - O - C ( O ) - NR - 、 - O - NR - C ( S ) - 、 - O - NR - C ( S ) - O - 、 - O - NR - C ( S ) - NR - 、 - NR - O - C ( S ) - 、 - NR - O - C ( S ) - O - 、 - NR - O - C ( S ) - NR - 、 - O - C ( S ) - 、 - O - C ( S ) - O - 、 - O - C ( S ) - NR - 、 - NR - C ( S ) - 、 - NR - C ( S ) - O - 、 - NR - C ( S ) - NR - 、 - S - S ( O )<sub>2</sub> - 、 - S - S ( O )<sub>2</sub> - O - 、 - S - S ( O )<sub>2</sub> - NR - 、 - NR - O - S ( O ) - 、 - NR - O - S ( O ) - O - 、 - NR - O - S ( O ) - NR - 、 - NR - O - S ( O )<sub>2</sub> - 、 - NR - O - S ( O )<sub>2</sub> - NR - 、 - O - NR - S ( O ) - 、 - O - NR - S ( O ) - O - 、 - O - NR - S ( O ) - NR - 、 - O - NR - S ( O )<sub>2</sub> - O - 、 - O - NR - S ( O )<sub>2</sub> - NR - 、 - O - NR - S ( O )<sub>2</sub> - 、 - O - P ( O ) R<sub>2</sub> - 、 - S - P ( O ) R<sub>2</sub> - 、又は - NR P ( O ) R<sub>2</sub> - 、ここで、Rは、存在ごとに独立して、H、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアリール、又は任意選択的に置換されたヘテロアリールである。

10

20

30

40

50

## 【0052】

幾つかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書に開示される化合物の立体異性体（例えば、光学異性体及びジアステレオマー）、構造異性体、互変異性体、立体配座異性体、及び幾何異性体を含む異性体を含む。

## 【0053】

例示的な構造異性体には、例えば、限定はしないが、例えば2-プロピル置換に対する1-プロピル置換など、本発明の化合物を形成する官能性の異なる結合性から生じる異性体が含まれる。互変異性化と組み合わせた構造異性体は、二重結合及び置換基の移動を含む結合転位をさらに包含する。例えば、1~3の多面的水素シフトと組み合わせた互変異性化は、構造異性をもたらす。

## 【0054】

例示的な立体配座異性体には、例えば、限定はしないが、当技術分野でよく知られているように、分離可能な異性体が生じる程度まで回転が妨げられる、結合の周りの回転によって生まれる異性体が含まれる。

## 【0055】

例示的な幾何異性体は、当技術分野でよく知られているように、例えば、「E」又は「Z」配置の二重結合を含む。

## 【0056】

本発明の化合物は、適切な合成方法を使用して容易に調製することができる。例えば、クルクミンは、トルエン中で一晚加熱還流することにより、フェニルヒドラジンと縮合させることができる。任意選択的に、触媒量の酸（HCl）を使用することができる。幾つかの実施形態では、純粋なクルクミン（工業用に対して）及び新たに蒸留したフェニルヒドラジンを使用することができる。

## 【0057】

別の例として、3-メトキシベンズアルデヒドは、標準的なヒドラゾン調製条件（例えば、反応時間を短縮するためにマイクロ波で加熱する）を使用して、メタノール中で2,4-ジメチルフェニルヒドラジンと縮合させることができる。次に、遊離のNHをTFAA（無水トリフルオロ酢酸）と触媒（0.1%）量のDMA P（ジメチルアミノピリジン）

、THE（テトラヒドロフラン）、又はDCM（ジクロロメタン）でアシル化する。

【0058】

幾つかの実施形態では、CF<sub>3</sub>置換トリアゾールは、適切なアリールトリフルオロメチルアセチレンとアリールアジドとの間の1,3-双極子付加環化反応によって調製することができる。位置選択性は、適切なクリックケミストリーを利用することによって得ることができる（例えば、Huisgen R. (1984) 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, pp. 1-176, London:Wiley; Padwa (1991) Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 4:pp.1069-1109, Oxford: Pergamon; 及び、Fan & Katritzky (1996) Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol. 4:pp.101-126, Oxford: Pergamon参照）。明細書に開示される化合物を生成するさらなる方法は、Lima et al., (2015) Chem. Commun. 51:10784-10796、及びKim et al., (2015) Org. Biomol. Chem. 13:9564-9569に見出すことができる。

10

【0059】

幾つかの実施形態では、本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で提供される。本発明の化合物は、任意の適切な無機又は有機塩と複合体を形成することができる。幾つかの実施形態では、本発明の化合物の塩は、本発明の化合物を、適切な有機又は無機の酸又は塩基と反応させることによって調製される。本発明の化合物と共に本明細書で使用することが想定されている有機塩の非限定的な例には、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）、クエン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナブシル酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸、ドデシル硫酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、ウンデカン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩などが含まれる。幾つかの実施形態では、無機塩は、硫酸塩、重硫酸塩、半硫酸塩、塩酸塩、塩素酸塩、過塩素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸から形成することができる。塩基性塩の非限定的な例には、アンモニウム塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミン、フェニルエチルアミンなどの有機塩基との塩；及び、アルギニン、リジンなどのアミノ酸との塩などが含まれる。本発明の化合物の塩形態は、適切な方法を使用して調製することができる。

20

30

【0060】

POCD

術後認知機能障害（POCD）又はその1つ以上の症状を予防、軽減、遅延、及び/又は治療する方法が、本明細書に提示され、この方法は、ある特定の実施形態では、治療的有効量の本発明の化合物、又は本発明の化合物を含む医薬組成物を、対象（例えば、それを必要とする対象）に投与するステップを含む。ある特定の実施形態では、POCDは、医療処置後に発生する新しい認知障害又は認知機能の低下であり、術前及び術後の認知力検査の結果を比較することによって診断することができる。幾つかの実施形態では、POCDは、医療処置（例えば、大手術）によって誘発される認知機能の障害又は低下である。幾つかの実施形態では、POCDは、本明細書に開示される方法によって予防又は治療（例えば、軽減、遅延、及び/又は排除）することができる、認知機能の慢性の障害又は低下（すなわち、慢性POCD）である。幾つかの実施形態では、慢性POCDとは、治療がない場合に6ヶ月超、12ヶ月超、又は18ヶ月超の間持続しうる、医療処置によって誘発される認知機能の慢性障害又は認知機能の低下を指す。したがって、幾つかの実施形態では、方法は、治療的有効量の本明細書に開示される化合物を対象に投与することを含む、対象における慢性の術後認知機能障害（POCD）又はその1つ以上の症状を予防又は治療するステップを含む。幾つかの実施形態では、POCDは、本明細書に開示される方法によって予防及び/又は治療（例えば、軽減、遅延、及び/又は排除）することがで

40

50

きる、認知機能の急性障害又は認知機能の急性低下（すなわち、急性POCD）である。幾つかの実施形態では、急性POCDは、医療処置によって誘発される認知機能の障害又は認知機能の低下であり、これは、医療処置後、最長6ヶ月、最長12ヶ月、最長20ヶ月、又は最長36ヶ月持続しうる。したがって、幾つかの実施形態では、方法は、治療的有効量の本明細書に開示される化合物を対象に投与することを含む、対象における急性術後認知機能障害（POCD）又はその1つ以上の症状を予防又は治療するステップを含む。術後認知機能障害のさらなる非限定的な例には、術後の記憶喪失、術後の集中力の喪失、術後のせん妄、術後の急性錯乱状態、術後の意識低下、及び術後の認知機能の低下が含まれ、これらはすべて、医療処置によって誘発されるか、医療処置の結果である。幾つかの実施形態では、POCDとは、医療処置によって増悪又は悪化する既存の認知状態を指す。幾つかの実施形態では、POCDとは、医療処置によって増悪及び/又は悪化する既存の（例えば、事前に診断された）神経変性疾患の急性又は慢性の増悪及び/又は悪化を指す。

10

#### 【0061】

ある特定の実施形態では、方法は、POCDの1つ以上の症状を予防し、その重症度を軽減し、その頻度を低減し、その発症を遅延し、又はそれを排除することを含み、該方法は、治療的有効量の本発明の化合物を対象に投与するステップを含む。POCDの症状の非限定的な例には、運動障害又は認知障害；倦怠感（例えば、過度の倦怠感）；消極的；嗜眠；無気力；振戦；運動失調；発語困難（例えば、不明瞭、はっきりしない、又は不規則な発語）；筋痙攣（例えば、過度の筋痙攣、必ずしも過度の使用又は過度の運動によって誘発されるとは限らない）、攣縮、萎縮、又は脱力；息切れ；呼吸困難；短期記憶喪失；長期記憶喪失；集中力の低下；慣れ親しんだタスク又は日常的なタスクの完了困難；空間及び時間の混乱；視覚、色、又はサイン認識の喪失；奥行知覚の喪失、書字困難；読解力の喪失；判断力の喪失；語彙の喪失；気分のむら；異常又は頻繁な過敏性；異常又は頻繁な攻撃；パラノイア；妄想；社会的関与からの撤退；異常又は頻繁な硬直又は強剛；細かい又は全体的な運動制御の喪失；動きの鈍化；平衡障害；身体的不安定性；姿勢又は歩行異常（例えば、引きずり歩行、不安定又は不規則な歩行）；協調の減少；運動機能障害；ぎくしゃくした、又は不随意の体の動き；遅い衝動性眼球運動；発作；咀嚼、食事、又は嚥下の困難；認知/精神的能力の低下；認知症；不規則な睡眠、不眠症、睡眠障害；診断された行動又は精神医学的異常；社会的行動の規制障害；社会的ひきこもり；過活動；ペーシング；徘徊；平衡感覚障害；動員時に前に突進する；速い歩行；運動失調；転倒；人格の変化；抑制又は情報を整理する能力の消失；眼筋麻痺又は眼球運動障害；まぶたの機能障害；不随意の顔面筋拘縮；頸部ジストニア又は、首の筋肉の硬化を伴う頭の後方傾斜；尿/排便失禁；パーキンソニズム；など、及びそれらの組合せが含まれる。幾つかの実施形態では、方法は、本明細書に開示される化合物を投与することによって、術後の記憶障害又は術後の記憶欠損を治療又は予防するステップを含む。幾つかの実施形態では、方法は、本明細書に開示される化合物を投与することによって、術後の注意力の低下又は喪失を治療又は予防するステップを含む。幾つかの実施形態では、方法は、本明細書に開示される化合物を投与することによって、術後の注意力の低下又は喪失を治療又は予防するステップを含む。

20

30

40

#### 【0062】

幾つかの実施形態では、方法は、治療的有効量の本発明の化合物を対象に投与することを含む、対象における術後の無動症又はその1つ以上の症状を予防、軽減、遅延、又は治療するステップを含む。術後の無動症（急性無動症としても知られる）は、パーキンソン病（PD）の運動症状が、患者がほぼ完全に無動になるまで、医療処置（例えば、大手術）の結果として急激に悪化した状況を指す。術後の無動症の症状の非限定的な例には、嚥下障害、高体温症、自律神経失調症、振戦、運動緩慢、筋硬直、運動喪失、身体動作困難、緩慢な動作、姿勢とバランスの障害、発話の変化、書き方の変化、細字症、筋肉のこわばり、起立困難、歩行困難、不随意運動、及び、協調性の問題、リズムカルな筋収縮、血清筋肉酵素のレベルの上昇などの問題、並びにそれらの組合せの悪化又は症状も含まれる。

50

## 【 0 0 6 3 】

ある特定の実施形態では、方法は、治療的有効量の本発明の化合物を対象に投与することを含む、対象における術後のせん妄又はその1つ以上の症状を予防、軽減、遅延、又は治療するステップを含む。術後のせん妄の症状の非限定的な例には、対象の環境に対する意識の低下、意識を集中する能力の低下、時間・場所・人の見当識障害、言語障害（例えば、物体の名前を挙げるができない、書くができない、及び散漫な発話）、知覚障害（例えば、幻覚、錯覚、又は誤解）など、及びそれらの組合せが含まれる。

## 【 0 0 6 4 】

ある特定の実施形態では、方法は、治療的有効量の本発明の化合物を対象に投与することを含む、対象における術後の急性錯乱状態を予防、軽減、遅延、又は治療するステップを含む。ある特定の実施形態では、方法は、治療的有効量の本発明の化合物を対象に投与することを含む、対象における術後の意識低下を予防、軽減、遅延、又は治療するステップを含む。ある特定の実施形態では、方法は、治療的有効量の本発明の化合物を対象に投与することを含む、対象における術後の認知機能の低下を予防、軽減、遅延、又は治療するステップを含む。

10

## 【 0 0 6 5 】

ある特定の実施形態では、方法は、治療的有効量の本発明の化合物を対象に投与することを含む、対象における術後の中枢性抗コリン症候群を予防、軽減、遅延、又は治療するステップを含む。

## 【 0 0 6 6 】

ある特定の実施形態では、方法は、既存の（例えば、事前に診断された）神経変性疾患の術後の急性増悪及び/又は悪化を予防又は治療するステップを含む。

20

## 【 0 0 6 7 】

本明細書で用いられる「術後」という用語は、医療処置又は手術が行われた後に発生又は観察される状態を指す。術後の状態とは、実施される医療処置又は手術によって誘発された、引き起こされた、又は悪化したと認識される、又は（例えば、医療専門家によって）決定される状態である。

## 【 0 0 6 8 】

POCDは、医療処置の前後に実施された認知力検査（例えば、計量的心理テスト）の結果を比較することによって検出及び/又は診断することができる。したがって、POCDは、多くの場合、医療処置後に検出された新しい認知障害又は認知機能障害である。したがって、ある特定の実施形態では、POCDは、医療処置の前には存在しないが、医療処置の実施後には存在する認知障害又は認知機能障害である。幾つかの実施形態では、1つ以上の認知力検査において、医療処置前と比較して医療処置後に認知能力の低下を示す対象は、POCDを有すると定義することができる。幾つかの実施形態では、POCDは、医療処置前の同じ状態の評価と比較して、医療処置後に増長、進行、又は悪化する、認知障害、認知機能障害、又はその1つ以上の症状である。術後の認知力検査は、患者が麻酔の急性効果から回復することができるように、医療処置の少なくとも1日後、又は少なくとも1週間後に実行することができる。幾つかの実施形態では、最初の術後の認知力検査は、医療処置の1日から30日後、1日から15日後、又は1日から7日後に行われる。幾つかの実施形態では、最初の術後の認知力検査は、医療処置の1から6ヶ月前、1日から30日前、1日から15日前、又は1日から7日前に行われる。

30

40

## 【 0 0 6 9 】

複数の認知領域を検査することができ、その非限定的な例には、学習、記憶、注意、及び集中が含まれる。POCDの有無又は量を診断するために実行することができる認知力検査の非限定的な例には、ミニメンタルステート検査（MMSE）（例えば、Saczynski et al., (2012) N. Engl. J. Med. 367:30-39）；信頼変化指標（例えば、Lewis et al., (2006) Acta Anaesthesiol Scand. 50:50-57）；及び、Berger et al., (2015) Anesthesiol Clin. 33(3):517-50）；Reyの聴覚言語性学習検査；トレイルメイキングテスト、パートA及びB；溝付きペグボードテスト；デジットスパンテスト；ス

50

トループテスト、4フィールド試験、Erzigkeitの短期認知能力試験；患者の自己評価；並びに、さまざまな臨床試験で開示されたさまざまな試験（例えば、ClinicalTrials.gov Identifier：NCT0361019、NCT03540433、NCT02265263、NCT02650687、NCT02848599、NCT03084393、NCT03029676及びNCT03635229参照）が含まれる。

#### 【0070】

POCDは病理学的プロセスと明確には結びついておらず、POCDの病因は決定されていない。ある特定の研究では、炎症がPOCDに関与している可能性があるかと推測されている。しかしながら、そのような研究は一貫性のない結果をもたらした。さらには、幾つかの免疫抑制/抗炎症薬は、POCDの予防又は治療に失敗している。例えば、心臓手術中に静脈内投与されたマグネシウム（免疫抑制剤と見なされる）は、臨床試験においてPOCDを減少させることができなかった（例えば、ClinicalTrials.gov Identifier：NCT00041392参照）。別の例として、免疫抑制薬として用いられるヒト化モノクローナル抗体であるベクセリズマブは、冠状動脈バイパス移植手術後のPOCDに影響を与えなかった（例えば、Mathew et al.(2004) Stroke 35:2335-239）。さらに別の例として、抗炎症作用及び神経保護効果を有することが示されている抗生物質であるミノサイクリンは、POCDを悪化させた（Li W, et al., (2018) J Int Med Res. 46(4):1404-1413）。したがって、POCDが炎症によって引き起こされる障害であること、若しくは抗炎症特性又は免疫抑制特性を有する特定の薬剤を使用してPOCDを予防又は治療することができることを合理的な確実性で予測することはできない。

#### 【0071】

また、神経変性疾患の治療に用いられる幾つかの薬物は、POCDの予防又は治療に失敗している。例えば、認知症、記憶喪失、及びアルツハイマー病の治療に用いられるドネペジル（アリセプト）は、心臓手術の1年後に認知機能が低下した患者の全体的な認知指数に影響を与えなかった（Doraiswamy et al., (2007) Psychopharmacol Bull. 40:54-62）。せん妄の治療に使用することが提案されている鎮静剤である、デクスメトミジン（MacLaren, et al. (2015) Journal of Intensive Care Medicine. 30(3): 167-175) also failed to show efficacy for POCD (Skvarc et al., (2018) Neurosci. Biobehav. Rev. 84, 116-133)。AD/パーキンソン病治療薬であるリバスチグミン（エクセロン）のPOCD治療への使用を試験する臨床調査は、手術後の重症患者では危険すぎる事が判明したため終了し、終了時点において有効性は観察されなかった（NCT00835159）。したがって、神経性疾患の治療に成功するために用いられる薬物が、POCDの予防又は治療にも使用することができることを合理的な確実性で予測することはできない。

#### 【0072】

対象

「対象」という用語は、哺乳動物を指す。任意の適切な哺乳動物が、本明細書に記載される方法又は組成物によって治療されうる。哺乳動物の非限定的な例には、ヒト、非ヒト霊長類（例えば、類人猿、ギボン、チンパンジー、オランウータン、サル、マカクなど）、家畜（例えば、犬及び猫）、畜産動物（例えば、ウマ、ウシ、ヤギ、ヒツジ、ブタ）、及び実験動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、モルモット）が含まれる。幾つかの実施形態では、対象は、非ヒト霊長類又はヒトである。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。対象は、任意の年齢又は発達の任意の段階（例えば、成人、十代、子供、乳児、又は子宮内の哺乳動物）でありうる。対象は、男性/オス又は女性/メスでありうる。

#### 【0073】

幾つかの実施形態では、対象は、（例えば、差し迫った医療処置の前に）安定した認知機能を示す対象である。幾つかの実施形態では、対象は、（例えば、差し迫った医療処置の前に）以前に認知障害又は神経変性疾患と診断されていない。幾つかの実施形態では、対象は、以前にがん、糖尿病、関節炎、インスリノーマ、脳卒中、又は虚血（例えば、心臓虚血）と診断されていない。幾つかの実施形態では、対象は、式I、式II、式III、

及び式ⅠⅤのいずれか1つから選択される化合物を以前に投与されていない。ある特定の  
実施形態では、対象は、医療処置を受けようとしている、受ける予定である、受けている  
、及び/又は最近(例えば、数時間から1~7日以内に)受けた。

【0074】

ある特定の実施形態では、対象は、術後認知機能障害を発症するリスクがある。幾つかの  
実施形態では、術後認知機能障害を発症するリスクのある対象は、45歳以上、50歳以  
上、55歳以上、60歳以上、65歳以上、70歳以上、又は75歳以上である。

【0075】

ある特定の実施形態では、術後認知機能障害を発症するリスクのある対象は、(例えば、  
差し迫った医療処置の前に)以前に認知障害又は神経変性疾患と診断された対象である。  
神経変性疾患の非限定的な例には、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病  
、筋萎縮性側索硬化症、緑内障、網膜変性症、黄斑変性症、老人性難聴、軽度の認知機能  
障害、認知症、進行性核上性麻痺、脊髄小脳失調症、網膜神経障害、末梢神経障害、糖尿  
病性神経障害、バックグラウンド神経障害、家族性アミロイド多発神経障害、老人性全身  
性アミロイドーシス、プリオン性疾患、スクレイピー、ウシ海綿状脳症、クロイツフェル  
ト・ヤコブ病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、及びアミロイド  
症が含まれる。

10

【0076】

ある特定の実施形態では、術後認知機能障害を発症するリスクのある対象は、教育レベル  
が12年生(高校のGED又は卒業証書)以下の対象である。ある特定の実施形態では、  
術後認知機能障害を発症するリスクのある対象は、過度のアルコール摂取又は薬物乱用の  
病歴を有する対象であるか、及び/又はアルコール依存症であるか、又はアルコール依存  
症と診断された対象である。ある特定の実施形態では、術後認知機能障害を発症するリス  
クのある対象は、抑うつ症を患っている対象、以前に抑うつ症と診断された対象、又は抑  
うつ症になりやすい対象である。ある特定の実施形態では、術後認知機能障害を発症する  
リスクのある対象は、高血圧又は高血圧症と診断された対象である。幾つかの実施形態で  
は、高血圧とは、130(mmHg)以上の収縮期血圧及び/又は80(mmHg)以上の  
拡張期血圧を意味する。

20

【0077】

医療処置

幾つかの実施形態では、医療処置は、小手術及び/又は大手術を含む。ある特定の実施形  
態では、手術は、外科的切開を伴う侵襲的な医療プロセスである。医療処置には、局所麻  
酔又は全身麻酔の使用が含まれる。大手術の非限定的な例には、腹腔を開くことを含む  
手術、頭蓋骨の欠損を伴う手術、重度の出血のリスクを伴う手術、患者の生命が危険にさ  
らされる手術、主要臓器(例えば、心臓、肺、腎臓、胃、腸、骨、脳、胃、膵臓、胆嚢、  
虫垂、結腸、及び肝臓)の完全な又は部分的な摘出、置換、又は修復を伴う手術など、及  
びそれらの組合せが含まれる。幾つかの実施形態では、大手術は、(例えば、最初の切開  
から閉鎖縫合まで測定して)少なくとも0.3時間、少なくとも0.4時間、少なくとも  
0.5時間、少なくとも1時間、少なくとも1.5時間、少なくとも2時間、又は少なく  
とも2.5時間の期間を有する外科的処置である。幾つかの実施形態では、大手術は、0  
、5時間から20時間、又は1時間から15時間の期間を有する外科的処置である。幾つ  
かの実施形態では、医療処置は、少なくとも0.5時間、少なくとも1時間、少なくとも  
1.5時間、又は少なくとも2時間の全身麻酔を必要とする手術である。大手術のさらな  
る非限定的な例には、心臓手術、血管形成術、臓器移植手術、臓器又は組織の完全又は部  
分的除去、脳手術、骨置換又は修復手術(例えば、膝関節置換術、又は股関節置換術な  
ど)、関節固定術、バイパス手術、ヘルニア修復、腹部手術、減量手術、顔面再建、乳房  
再建手術、植え替え手術、診査手術、切断、および骨盤底手術が含まれる。幾つかの実  
施形態では、大手術は、対象が手術中に人工呼吸器又は人工心肺装置を必要とする手術であ  
る。

30

40

【0078】

50

幾つかの実施形態では、医療処置は小手術を含む。幾つかの実施形態では、小手術は、局所麻酔のみを必要とする手術である。幾つかの実施形態では、小手術は、全身麻酔を必要としない手術である。幾つかの実施形態では、小手術は、(例えば、最初の切開から閉鎖縫合まで測定して) 0.3時間未満、0.4時間未満、0.5時間未満、1時間未満、1.5時間未満、2時間未満、又は2.5時間未満の期間を有する外科的処置である。幾つかの実施形態では、小手術は、0.01時間から3時間、0.01時間から2時間、0.01時間から1.5時間、0.1時間から3時間、0.1時間から2時間、又は0.1時間から1.5時間の期間を有する外科的処置である。

#### 【0079】

##### 医薬組成物

幾つかの実施形態では、組成物又は医薬組成物は、本発明の化合物を含む。幾つかの実施形態では、組成物又は医薬組成物は、治療的有効量の本発明の化合物を含む。幾つかの実施形態では、組成物又は医薬組成物は、本明細書に開示される化合物を、1 µg から 100 mg、又は10 µg から 100 µg の範囲の量で含む。幾つかの実施形態では、POC D又はその1つ以上の症状の予防又は治療に使用するための本発明の化合物を含む医薬組成物が提供される。幾つかの実施形態では、医薬組成物は、本発明の化合物と、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、添加剤、又は担体とを含む。

#### 【0080】

医薬組成物は、適切な投与経路で処方することができる。幾つかの実施形態では、医薬組成物は、経口、皮下(s.c.)、皮内、筋肉内、腹腔内、及び/又は静脈内(i.v.)投与用に処方される。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、例えば、組成物のpH、浸透圧、粘度、透明度、色、等張性、臭気、無菌性、安定性、溶解又は放出の速度、吸着又は浸透を改変、維持、又は保存するための製剤材料を含む。ある特定の実施形態では、適切な製剤材料には、アミノ酸(グリシン、グルタミン、アスパラニン、アルギニン、又はリジンなど); 抗菌剤; 抗酸化剤(アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、又は亜硫酸水素ナトリウムなど); 緩衝液(ホウ酸塩、重炭酸塩、トリス-HCl、クエン酸塩、リン酸塩(例えば、リン酸緩衝生理食塩水)、又は適切な有機酸など); 増量剤(マンニトール又はグリシン); キレート剤(エチレンジアミン四酢酸(EDTA)など); 錯化剤(カフェイン、ポリビニルピロリドン、 $\beta$ -シクロデキストリン、又はヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンなど); タンパク質(血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリンなど); 着色剤、香味料、及び希釈剤; 乳化剤; 親水性ポリマー(ポリビニルピロリドンなど); 低分子量ポリペプチド; 塩を形成する対イオン(ナトリウムなど); 溶媒(グリセリン、プロピレングリコール、又はポリエチレングリコールなど); 希釈剤; 賦形剤及び/又は医薬品アジュバントが含まれるが、これらに限定されない。特に、医薬組成物は、それらの内容全体が、ここに参照することによって本明細書に組み込まれる、“Remington: The Science And Practice Of Pharmacy” Mack Publishing Co., Easton, PA, 19<sup>th</sup> Edition, (1995) (以下、Remington '95)、又は“Remington: The Science And Practice Of Pharmacy”, Pharmaceutical Press, Easton, PA, 22<sup>nd</sup> Edition, (2013) (以下、Remington 2013)に記載されているように、任意の適切な担体、製剤、又は成分など、又はそれらの組合せを含むことができる。

#### 【0081】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、適切な賦形剤を含み、その非限定的な例には、付着防止剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム)、結合剤、充填剤、単糖、二糖、他の炭水化物(例えば、グルコース、マンノース、又はデキストリン)、糖アルコール(例えば、マンニトール又はソルビトール)、コーティング(例えば、セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、微結晶性セルロース、合成ポリマー、シェラック、ゼラチン、コーンプロテインゼイン、腸内細菌、又は他の多糖類)、デンプン(例えば、ジャガイモ、トウモロコシ、又は小麦デンプン)、シリカ、着色料、崩壊剤、香味剤、潤滑剤、防腐剤、吸着剤、甘味剤、ビヒクル、懸濁剤、界面活性剤、及び/又は湿潤剤

10

20

30

40

50

(ブルロニック(登録商標)、PEG、ソルビタンエステル、ポリソルベート20、ポリソルベート80などのポリソルベート、トリトン、トロメタミン、レシチン、コレステロール、チロキサバルなど)、安定性向上剤(スクロース又はソルビトールなど)、及び張性増強剤(アルカリ金属ハロゲン化物、塩化ナトリウム又は塩化カリウム、マンニトール、ソルビトールなど)、及び/又はRemington'95又はRemington2013に開示される任意の賦形剤が含まれる。本明細書で用いられる「結合剤」という用語は、医薬混合物を組み合わせて維持するのに役立つ化合物又は成分を指す。医薬錠剤、カプセル、及び顆粒の調製にしばしば用いられる、医薬品製剤を製造するための適切な結合剤は当業者に知られている。

#### 【0082】

幾つかの実施形態では、医薬組成物は、適切な薬学的に許容される添加剤及び/又は担体を含む。適切な添加剤の非限定的な例には、適切なpH調整剤、無痛化剤、緩衝液、硫黄含有還元剤、抗酸化剤などが含まれる。硫黄含有還元剤の非限定的な例には、N-アセチルシステイン、N-アセチルホモシステイン、チオクト酸、チオジグリコール、チオエタノールアミン、チオグリセロール、チオソルビトール、チオグリコール酸及びその塩、チオ硫酸ナトリウム、グルタチオン、及びC1~C7チオアルカン酸などのスルフヒドリル基(例えば、チオール)を有するものが含まれる。抗酸化剤の非限定的な例には、エリソルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、 $\alpha$ -トコフェロール1、酢酸トコフェロール、L-アスコルビン酸及びその塩、パルミチン酸L-アスコルビル、ステアリン酸L-アスコルビル、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、没食子酸トリアミル、及び没食子酸プロピル、並びに、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ピロリン酸ナトリウム、及びメタリン酸ナトリウムなどのキレート剤が含まれる。さらには、希釈剤、添加剤、及び賦形剤は、他の一般的に用いられる成分、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、及び重炭酸ナトリウムなどの無機塩、並びにクエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、及び酢酸ナトリウムなどの有機塩を含みうる。

#### 【0083】

本明細書で用いられる医薬組成物は、長期間にわたって、例えば、数ヶ月又は数年の単位で安定でありうる。幾つかの実施形態では、医薬組成物は1つ以上の適切な防腐剤を含む。防腐剤の非限定的な例には、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、サリチル酸、チメロサール、フェネチルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロルヘキシジン、ソルビン酸、過酸化水素など及び/又はそれらの組合せが含まれる。防腐剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゾキソニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、塩化セパゾニウム、塩化セチルピリジニウム、又は臭化ドミフェン(BRADOSOL(登録商標))などの第四級アンモニウム化合物を含むことができる。防腐剤は、チメロサール、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、又はホウ酸フェニル水銀などのチオサリチル酸のアルキル水銀塩を含むことができる。防腐剤は、メチルパラベン又はプロピルパラベンなどのパラベンを含むことができる。防腐剤は、クロロブタノール、ベンジルアルコール、又はフェニルエチルアルコールなどのアルコールを含むことができる。防腐剤は、クロルヘキシジン又はポリヘキサメチレンピグアニドなどのピグアニド誘導体を含むことができる。防腐剤は、過ホウ酸ナトリウム、イミダゾリジニル尿素、及び/又はソルビン酸を含むことができる。防腐剤は、PURITE(登録商標)の商品名で知られ、市販されているような安定化されたオキシクロコ錯体を含むことができる。防腐剤は、Henkel KGaA社から商品名POLYQUART(登録商標)で知られ、市販されているようなポリグリコール-ポリアミン縮合樹脂を含むことができる。防腐剤は、安定化された過酸化水素を含むことができる。防腐剤は塩化ベンザルコニウムでありうる。幾つかの実施形態では、医薬組成物は防腐剤を含まない。

#### 【0084】

幾つかの実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、又は化合物は、実質的に夾雑物(例えば、血球、血小板、ポリペプチド、ミネラル、血液由来の化合物又は化学物質、ウイ

10

20

30

40

50

ルス、細菌、他の病原体、毒素など)を含まない。幾つかの実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、又は化合物は、血清及び血清夾雑物(例えば、血清タンパク質、血清脂質、血清炭水化物、血清抗原など)を実質的に含まない。幾つかの実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、又は化合物は、病原体(例えば、ウイルス、寄生虫、又は細菌)を実質的に含まない。幾つかの実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、又は化合物は、エンドトキシンを実質的に含まない。幾つかの実施形態では、本発明の組成物、医薬組成物、又は化合物は無菌である。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される組成物又は医薬組成物は、式 I、II、III、又はIVの化合物を含む。

#### 【0085】

本明細書に記載される医薬組成物は、それらを使用する治療法に従って、任意の適切な形態及び/又は量で対象に投与するように構成することができる。例えば、非経口投与(例えば、注射又は注入による)用に構成された医薬組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、又はエマルションの形態をとることができ、それは、配合剤、賦形剤、添加剤、及び/又は水性又は非水性溶媒、共溶媒、懸濁液などの希釈剤、防腐剤、安定剤、及び/又は分散剤を含みうる。幾つかの実施形態では、非経口投与に適した医薬組成物は、1つ以上の賦形剤を含みうる。幾つかの実施形態では、医薬組成物は、乾燥粉末形態へと凍結乾燥される。幾つかの実施形態では、医薬組成物は、適切な医薬溶媒(例えば、水、生理食塩水、等張緩衝液(例えば、PBS)、DMSO、それらの組合せなど)での再構成に適した乾燥粉末形態へと凍結乾燥される。ある特定の実施形態では、凍結乾燥された医薬組成物の再構成された形態は、哺乳動物への非経口投与(例えば、静脈内投与)に適している。

#### 【0086】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、経口投与用に構成され、錠剤、マイクロ錠剤、ミニ錠剤、マイクロペレット、粉末、顆粒、カプセル(例えば、マイクロ錠剤、マイクロペレット、粉末、又は顆粒を充填したカプセル)、エマルション、溶液など、又はそれらの組合せとして製剤化することができる。経口投与用に構成された医薬組成物は、有効成分の放出を遅延又は持続するための適切なコーティングを含むことができ、その非限定的な例には、脂肪酸、ワックス、シェラック、プラスチック、アクリル酸メチル-メタクリル酸共重合体、酢酸フタル酸セルロース(CAP)、酢酸コハク酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(酢酸コハク酸ヒプロメロース)、ポリ酢酸ビニルフタレート(PVAP)、メタクリル酸メチル-メタクリル酸共重合体、酢酸トリメリット酸セルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼイン、植物繊維など、及びそれらの組合せなどの腸溶コーティングが含まれる。

#### 【0087】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、局所投与用に構成することができ、結合剤及び/又は潤滑剤、ポリマー性グリコール、ゼラチン、カカオバター、又は他の適切なワックス又は脂肪のうちの一つ以上を含みうる。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、概して局所薬物投与に適しており、かつ当業者に知られている任意の適切な材料を含む、局所担体を含有する局所製剤に組み込まれる。ある特定の実施形態では、医薬組成物の局所製剤は、局所パッチから本発明の化合物を投与するために製剤化される。

#### 【0088】

ある特定の実施形態では、最適な医薬組成物は、例えば、意図される投与経路、送達フォーマット、及び所望の投薬量に応じて、当業者によって決定される(例えば、上記の Remington '95又はRemington 2013を参照)。医薬組成物は、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、粉末化、乳化、カプセル化、封入又は錠剤化プロセスを含む、任意の適切な方法によって製造することができる(例えば、Remington '95又はRemington 2013に記載される方法を参照)。

#### 【0089】

投与経路

10

20

30

40

50

本発明の組成物、医薬組成物、又は化合物を対象に投与する任意の適切な方法を使用することができる。本明細書に開示される本発明の化合物又は組成物の投与のために、任意の適切な製剤及び/又は投与経路を使用することができる(例えば、ここに参照することによってその全体が本明細書に組み込まれる、Fingl et al.1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics"を参照)。適切な製剤及び/又は投与経路は、例えば、対象のリスク、年齢、及び/又は状態を考慮して、医療専門家(例えば、医師)によって選択されうる。投与経路の非限定的な例には、局所又は局部(例えば、経皮的又は皮膚的に(例えば、皮膚又は表皮上)、眼内又は眼の上、鼻腔内、経粘膜、耳、耳内(例えば、鼓膜の後ろ))、経腸(例えば、胃腸管を介して、例えば、経口的に(例えば、錠剤、カプセル、顆粒、液体、乳化型、トローチ剤、又はそれらの組合せとして)、舌下、胃栄養チューブ、直腸などによって、送達される)、非経口投与(例えば、非経口的に、例えば、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、皮内、皮下、腔内、頭蓋内、関節内、関節腔に、心臓内、(心臓に)、海綿体内注射、病巣内(病変に)、骨内注入(骨髄に)、脊髄内(脊柱管に)、子宮内、腔内、膀胱内注入、硝子体内)によるなど、又はそれらの組合せが含まれる。

10

#### 【0090】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される本発明の化合物又は医薬組成物は、適切な方法を使用して、肺、気管支、気管、食道、副鼻腔、又は鼻腔に投与され、その非限定的な例には、鼻腔内投与、気管内注入、及び経口吸入投与(例えば吸入器、例えば、単回/複数回投与の乾燥粉末吸入器、ネブライザなどの使用による)が含まれる。

20

#### 【0091】

幾つかの実施形態では、本発明の化合物又は本明細書に開示される医薬組成物は、対象に提供される。例えば、対象に提供される組成物は、自己投与のため、又は別の者(例えば、非医療専門家)による対象への投与のために、対象に提供されることがある。別の例として、組成物は、本明細書に記載される組成物又は治療を患者に提供することを許可する開業医によって書かれた指示(例えば、処方箋)として提供することができる。さらに別の例では、組成物は、対象が、例えば、経口、静脈内、又は吸入器を利用して組成物を自己投与する場合に、対象に提供されうる。

#### 【0092】

あるいは、本発明の化合物又は組成物を、全身的ではなく局所的に、例えば、デポー又は徐放性製剤の使用を含む、治療のための皮膚、粘膜、又は目的の領域への直接適用によって投与することができる。

30

#### 【0093】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物を含む医薬組成物は、単独で(例えば、単一の活性成分(AI、又は例えば、単一の医薬品有効成分(API)として)投与される。他の実施形態では、本発明の化合物を含む医薬組成物は、1つ以上の追加のAI/APIと組み合わせて、例えば、2つの別々の組成物として、若しくは1つ以上の追加のAI/APIが医薬組成物中の本発明の化合物と混合又は一緒に配合される単一の組成物として、投与される。

#### 【0094】

##### 用量及び治療的有効量

幾つかの実施形態では、本発明の化合物の量(例えば、医薬組成物中)は、治療的有効量である。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、治療的有効量の本明細書に開示される化合物を含む。幾つかの実施形態では、治療的有効量の本発明の化合物が対象に投与される。幾つかの実施形態では、本発明の化合物の治療的有効量は、有効な治療成績を得るために必要な量である。ある特定の実施形態では、本発明の化合物の治療的有効量は、本明細書で想定されている医療処置によって誘発されたPOCD、術後のせん妄、術後の急性錯乱状態、術後の意識低下、術後の中枢性抗コリン症候群、術後の無動症、又は術後の認知機能の低下のうちの一つ以上の症状を予防、治療、その重症度を軽減、その発症を遅延、及び/又は緩和するのに十分な量である。治療的有効量の決定は、とりわけ本明細書に

40

50

提供される詳細な開示に照らして、十分に当業者の能力の範囲内である。

【0095】

ある特定の実施形態では、治療的有効量は、有効な治療効果（例えば、有益な治療効果）を提供するのに十分に高い量であり、かつ、望ましくない有害作用を最小限に抑えるのに十分に低い量である。したがって、ある特定の実施形態では、本発明の化合物の治療的有効量は、多くの場合、年齢、体重、対象の一般的な健康状態、治療される状態の重症度、医療処置の長さ、外傷又は手術による体液喪失の量、及び/又は対象に投与される薬物の特定の組合せに応じて、対象ごとに異なりうる。したがって、幾つかの実施形態では、治療的有効量は経験的に決定される。したがって、対象に投与される本発明の化合物の治療的有効量は、例えば、動物又は臨床研究において有効であることが見出された量、医師の経験、及び推奨される用量範囲又は投薬ガイドラインに基づいて、当業者によって決定することができる。

10

【0096】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物の治療的有効量は、許容可能な治療成績を得ることを目的とした適切な用量（例えば、適切な量、頻度、及び/又は濃度で（これは多くの場合、対象の体重、年齢、及び/又は状態に依存する））で投与される。ある特定の実施形態では、本発明の化合物の治療的有効量は、少なくとも0.01 mg/kg（例えば、対象の体重kgあたりの本発明の化合物のmg）、少なくとも0.1 mg/kg、少なくとも0.5 mg/kg、少なくとも1 mg/kg、少なくとも10 mg/kg、又は少なくとも100 mg/kgから選択される1回以上の用量を含む。ある特定の実施形態では、本発明の化合物の治療的有効量は、約0.001 mg/kg（例えば、対象のkg体重あたりの本発明の化合物のmg）から約5000 mg/kg、0.01 mg/kgから1000 mg/kg、0.01 mg/kgから500 mg/kg、0.1 mg/kgから1000 mg/kg、1 mg/kgから1000 mg/kg、10 mg/kgから1000 mg/kg、100 mg/kgから1000 mg/kg、0.1 mg/kgから500 mg/kg、0.1 mg/kgから250 mg/kg、0.1 mg/kgから150 mg/kg、0.1 mg/kgから100 mg/kg、0.1 mg/kgから25 mg/kg、0.1 mg/kgから10 mg/kg、0.1 mg/kgから5 mg/kg、0.5 mg/kgから5 mg/kg、それらの介在量及び組合せの1回以上の用量から選択される。幾つかの態様では、対象に投与される本発明の化合物の治療的有効量は、約0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、0.3 mg/kg、0.4 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、0.7 mg/kg、0.8 mg/kg、0.9 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、50 mg/kg、100 mg/kg、500 mg/kg、並びにそれらの介在量及び組合せの1回以上の用量を含む。幾つかの実施形態では、本発明の化合物の治療的有効量は、約0.1 mg/kgから約50 mg/kgの間である。

20

30

【0097】

幾つかの実施形態では、治療的有効量の本発明の化合物、又は本発明の化合物を含む医薬組成物を投与するステップは、有効な治療成績を得るために必要とされる頻度又は間隔で適切な用量を投与することを含む。幾つかの実施形態では、治療的有効量の本発明の化合物又は本明細書に開示される医薬組成物を投与するステップは、適切な用量を、1時間ごと、2時間ごと、4時間ごと、6時間ごと、1日3回、1日2回、1日1回、週6回、週5回、週4回、週3回、週2回、週1回、それらの組合せで、及び/又はその規則的又は不規則な間隔で、及び/又は単に必要に応じた又は医療専門家によって推奨される頻度又は間隔で、投与することを含む。幾つかの実施形態では、治療的有効量の本発明の化合物又は治療的有効量の本発明の化合物を含む医薬組成物は、例えば静脈内投与によって、連続的に投与される。

40

【0098】

50

幾つかの実施形態では、治療的有効量の本発明の化合物は、医療処置の前、周術期的に、最中、及び / 又は後に、対象に投与される。幾つかの実施形態では、治療的有効量の本発明の化合物は、医療処置の最長 3 日前、最長 2 日前、最長 1 日前、最長 20 時間前、最長 15 時間前、最長 10 時間前、最長 5 時間前、最長 2 時間前、又は最長 1 時間前に、対象に投与される。幾つかの実施形態では、治療的有効量の本発明の化合物は、医療処置の 0 から 72 時間前、0 から 48 時間前、0 から 24 時間前、0 から 12 時間前、0 から 6 時間前、0 から 4 時間前、又は 0 から 2 時間前に、対象に投与される。幾つかの実施形態では、治療的有効量の本発明の化合物は、周術期的に投与される。幾つかの実施形態では、本発明の化合物の治療的有効量は、医療処置の間である。幾つかの実施形態では、治療的有効量の本発明の化合物は、医療処置の後、最長 1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、12 時間、24 時間、2 日間、3 日間後、1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月後、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月、又は最長 36 ヶ月の間、断続的又は連続的に投与される。

【0099】

キット

幾つかの実施形態では、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物を含むキットが提供される。幾つかの実施形態では、キットは、本発明の化合物を含む医薬組成物の 1 回以上の用量を含む。幾つかの実施形態では、キットは、1 回以上の用量の本明細書に記載される本発明の化合物又はその医薬組成物を含むことができる、1 つ以上のパック及び / 又は 1 つ以上の分配装置を含む。パックの非限定的な例には、本明細書に記載される本発明の化合物又は組成物を含む、金属、ガラス、又はプラスチックの容器、シリンジ、又はプリスターパックが含まれる。ある特定の実施形態では、キットは、本明細書に記載される本発明の化合物又は組成物を含んでも含まなくてもよい、シリンジ又は吸入器などの分配装置を含む。パック及び / 又はディスペンサ装置には、投与のための説明書を添付することができる。パック又はディスペンサには、医薬品の製造、使用、又は販売を規制する政府機関によって規定された形式の容器に関連する通知を添付することもでき、この通知は、ヒト又は動物への投与用の薬物の剤形の機関による承認を反映している。このような通知は、例えば、米国食品医薬品局によって処方薬について承認されたラベル、又は承認された製品インサートでありうる。

【0100】

幾つかの実施形態では、キット又はパックは、1 日から 1 年、1 日から 180 日間、1 日から 120 日間、1 日から 90 日間、1 日から 60 日間、1 日から 30 日間、1 ~ 24 時間、1 ~ 12 時間、1 ~ 4 時間、又はそれらの間の時間量で、患者を治療するのに十分な本発明の化合物の量を含む。

【0101】

キットは、任意選択的に、構成要素の説明、若しくはキット内での構成要素のインビトロ、インビボ、又はエクスピボでの使用のための説明書を提供する、製品ラベル及び / 又は 1 つ以上の包装インサートを含む。例示的な説明書は、治療プロトコル又は治療レジメンの説明書を含みうる。ある特定の実施形態では、キットは、該キットの構成要素を収容する物理的構造を指す、包装材料を含む。包装材料は、構成要素を無菌的に維持することができ、そのような目的に一般的に用いられる材料（例えば、紙、段ボール、ガラス、プラスチック、箔、アンプル、バイアル、チューブなど）で作ることができる。製品のラベル又はインサートには、「印刷物」、例えば、紙又は段ボールなど、若しくは別個の、又は構成成分、キット、梱包材（例えば箱）に貼り付けられているもの、若しくはキットの構成成分を含むアンプル、チューブ、又はバイアルに取り付けられているものが含まれる。ラベル又はインサートは、コンピュータ可読媒体、CD - 又は DVD - ROM / RAM、DVD、MP3 などの光ディスク、DVD、MP3、磁気テープ、若しくは RAM 及び ROM などの電気記憶媒体（electrical storage media）、若しくは磁気 / 光学記憶媒体、フラッシュ媒体、又はメモリアイプのカードなどのハイブリッドをさらに含むことができる。製品ラベル又はインサートには、その中の 1 つ以上の構成成分の識別情報、用量、作用機序を含めた有効成分の臨床薬理学、薬物動態（PK）、及び薬力学（PD）を含め

ることができる。製品ラベル又はインサートには、製造業者の情報、ロット番号、製造業者の所在地、日付、キット構成成分を使用することができる特定の状態、障害、病気、又は症状に関する情報を含めることができる。製品ラベル又はインサートには、方法、治療プロトコル、又は治療レジメンでキット構成成分の1つ以上を使用する臨床医又は対象のための説明書を含めることができる。説明書には、投与量、頻度、又は期間、及び本明細書に記載される方法、治療プロトコル、又は治療レジームのいずれかを実施するための説明を含めることができる。キットには、本明細書に記載される方法のいずれかを実施するためのラベル又は説明書を追加的に含めることができる。製品ラベル又はインサートには、可能性のある有害な副作用及び/又は警告に関する情報を含めることができる。

#### 【実施例】

#### 【0102】

##### 実施例 1

この研究では、POCDの動物モデルにおけるJ147の効果进行调查した。

#### 【0103】

##### 材料及び方法

オスのウイスターラット(約350g)をランダムに4つの実験群に分けた;非手術;对照腹部手術;手術+急性J147治療(7mg/ラット、強制経口投与による、手術前4~5時間);手術+慢性J147(500mg/kg食物、手術の1週間前から研究終了まで)。時限血液試料を収集した。術後9~11日目、一般的な行動(オープンフィールド:OF)及び認知能力(新規物体/新規位置認識:NOR/NLR;モリス水迷路:MW)について試験した。14日目、ラットを殺処分にし、さらなる分析のために血液及び脳組織を収集した。(神経)炎症は、循環サイトカインレベル及び脳内のミクログリア活性化によって調査した。

#### 【0104】

##### 動物及び収容

合計60匹のオスのウイスターラット(Wu-Wistar、Envigo社、オランダ国所在)を5つのコホートで研究した。そのために、手術時に各群が約350gになることを確実にするように、ラットを異なる体重クラス(220~280g)の5つの群に分けて注文した。ラットは、実験開始の少なくとも2週間前に施設に到着し、逆転した明暗サイクル12:12下に置かれ、午前9時に消灯とした。ラットは、制御された条件下(温度20±2度、湿度50%±10%)で、標準的なケージに2~3匹の群で収容された。ラットに水とTeklad(Envigo社、2018年)固形飼料(chow food)を自由に与えた。手術後、ラットを個別に収容した。すべての実験の承認は、オランダの該当する動物福祉委員会によって与えられた。

#### 【0105】

##### 実験プロトコル

各コホート内で、ラット(コホートあたりn=12)は、非手術、对照手術、手術+急性J147、及び手術+慢性J147を含む4つの実験群に均等に分けられた。非手術及び对照手術群の半分は、ビヒクルの強制経口投与を受け、急性期治療の对照としての役割を果たした。

#### 【0106】

手術の1週間前に、慢性治療J147治療が開始され、実験の終了まで継続した。手術当日、急性治療用ラットは強制経口投与によってJ147を受け(手術の4~5時間前)、一方、指定された对照ラットはビヒクルの強制経口投与を受けた。ラットを腹部手術に供し、回復させた。その後、ラットを個別に収容した。非手術对照は、同時に個別のケージに入れた。血液試料を、手術時(J147の血漿レベル)及び手術の1、6、24時間後(血漿炎症マーカー)に、頸静脈カテーテルから採取した。手術後の最初の週は、ラットの体重を毎日測定し、食物摂取量を測定した。術後7~12日目のラットを、一般的な探索行動及び認知能力に関する行動試験に供した。14日目にラットを殺処分し、心臓穿刺から血液試料を収集し、CSFを収集し、脳組織を収集して、免疫組織化学又は分子分析

10

20

30

40

50

用に処理した。

【0107】

急性J147治療

急性経口治療のために、結晶性J147を「懸濁ベース」(Fagron社、オランダ国所在)に7mg/mlで懸濁し、均質になるまでボルテックス攪拌した。治療日に、強制経口投与の30分前に1mlの新鮮な懸濁液を調製し、柔軟な強制経口投与チューブを使用して投与した。準備中、強制経口投与容器は、J147の光感度を基準にして、アルミ箔で覆った。経口J147投与(Abrexa社)に関する薬物動態研究に従い、J147懸濁液の強制経口投与は、血漿レベルが最大値に達した、手術の4~5時間前に提供された。対照ラットは、手術時間の4~5時間前に、懸濁液の1mlベースの強制経口投与を受けた。

10

【0108】

慢性J147治療

慢性経口治療のために、J147が500mg/kgの濃度で食餌(Teklad 2018、Envigo社)に添加された。J147はAbrexa社から提供され、Envigo社が食餌を準備した。慢性治療された動物は、手術の1週間前から殺処分まで、J147の食餌を与えられた。J147の食餌は自由に投与された。手術後、明期の最後の1時間の間に、食物摂取量を毎日測定した。J147の食餌は-20(暗)で保存された。対照ラットはTeklad 2018の食餌(Envigo社)を受けた。

【0109】

手術

腹部手術は、Hovensら、2014で以前に説明したように行われた。セボフルラン(空气中±2.5%/O<sub>2</sub>=2/1)を使用してラットに麻酔をし、0.01mg/kgのブプレノルフィンを皮下投与した。体温を保つために電気毛布を使用した。白線に沿って切開を行い、腸を露出させた。上腸間膜動脈を周囲の組織から隔離し、30分間クランプし、その間、脱水を防ぐために、腸と外科的創傷を生理食塩水に浸したガーゼで覆った。この間、動物には、患者の静脈ラインの挿入を模倣し、時限採血を可能にするために、留置頸静脈カテーテルを備えていた。そのために、鎖骨下領域を切開し、頸静脈を周囲の組織から解放し、カテーテルを導入して、右心房のすぐ上の大静脈へと進行させた。カテーテルの他方の端を頭の皮下に誘導し、歯科用セメントで頭蓋骨に固定した。カテーテルをヘパリン溶液に溶解したPVPで満たし、プラスチックプラグで閉じた。続いて腸間膜動脈クランプを取り外した後、腸を静かに戻し、腹壁と皮膚を別々に縫合糸で閉じた。クランプ及び再灌流は、クランプ部位の遠位の腸間膜動脈における脈動の有無によって視覚的に確認した。誘導から回復まで、手順には約60分を要する。術後、動物を回復させ、その後、個別に収容した。ラットの体重を暗期の最後の1時間に毎日測定した。手術後の最初の5日以内での最大の体重減少を、経験した手術の重症度の尺度として採用した。

20

30

【0110】

行動試験

行動試験は、ラットの暗(活動)期に実施した。ライトは午後9時に点灯し、午前9時に消灯した。試験には暗期の最初の1時間と最後の1時間は含まれていないため、ラットは暗期の最初の1時間に食べることが可能であった。一般的な探索行動及び不安は、オープンフィールド(OF)試験;モリス水迷路(MWM)での空間学習、空間記憶、及び認知の柔軟性;新規位置認識テスト(NL)での空間作業記憶(NL);物体認識の作業記憶についての新規物体認識テスト(NO)で試験した。

40

【0111】

オープンフィールド

オープンフィールド試験は、探索及び不安行動を評価するために実施した。箱は、中央領域(60×60cm)、4つの側面領域(20×60cm)、及び4つの隅部領域(20×20cm)の領域に分割された正方形(100×100×40cm)で構成した。ラットは、実際の試験の少なくとも1時間前に、箱の中で5分間自由に動けるようにさせるこ

50

とによって、実際の行動試験の前に行動の設定に慣れさせた。試験では、各ラットは箱の中央にランダムな順序で配置され、ラットが中央領域を画成するラインの1つを横切ったときに試験が開始された。5分後、ラットを箱からそっと取り出し、ケージに戻した。各ラットの前に、箱を70%エタノールで洗浄した。ラットの動きと位置は、隅部、壁、及び中央での時間、中央の訪問数、及び歩いた距離として記録され、Ethovision (Noldus社、オランダ所在)で分析した。飼育行動はElineで分析した。探索行動は、試験中にラットが移動した距離と飼育回数によって測定され、不安は、中央領域で過ごした時間の割合及び中央の訪問数の逆数として得た。

#### 【0112】

新規物体及び新規位置認識 (NOR/NLR)

10

新規物体及び新規位置認識は、空間的短期記憶及び物体記憶を評価するために、1つの手順でランダムな順序で試験した。この試験では、2つの透明な壁と2つの灰色の壁を備えた開いた正方形の箱(50×50×40cm)を使用した。試験に用いる物体は、さまざまな物体に対するラットの好みを調査するパイロット研究から選択した。試験の前日に、ラットを3分間、箱に慣れさせた。試験は4つのフェーズで構成され、各フェーズに3分を要した。各フェーズ間には、ラットが試験用の箱に留まる45秒の休憩があった。最初のフェーズは空箱で実施され、2番目のフェーズでは2つの同一の物体が箱の最も近い端の両方の隅部に配置された。このフェーズでは、ラットは両方の物体を探索することが可能であった。この探索フェーズの後、新規物体試験又は新規位置試験のいずれかを実施した。各フェーズの開始前に、両方の物体を箱から取り出し、70%エタノールで洗浄した。新規物体(NO)試験中に、慣れ親しんだ物体の1つを新規物体に置き換え、また、新規位置(NL)試験中には、慣れ親しんだ物体の1つを箱の上部に再配置した。各試験の後、次の動物を入れる前に、箱を70%エタノールで洗浄し、臭いの手がかりを取り除いた。試験は、Elineを使用して手動で分析した。ベースライン探索行動は、ラットがフェーズ2で両方の物体の探索に費やした時間で計算した。新規物体選好性及び新規位置選好性を、新規物体又は再配置された物体の探索に費やされた時間を両方の物体の探索に費やされた時間で割った商として計算した。ベースライン状態で物体の探索に費やされた時間が3%未満のラットの結果は、以降の分析から除外した。また、位置及び物体の認識で0.00及び1.00のスコアのラットのデータも、以降の分析から除外した。

20

#### 【0113】

30

モリス水迷路(MWM)

モリス水迷路は、合計6回のトレーニングセッション、2回の探索試行、及び3回の逆トレーニングセッションで構成されていた。試験は、空間学習、空間記憶、及び認知的柔軟性をそれぞれ評価するために行った。迷路は、水面下1~2cmに沈められた、目に見えないプラットフォームを備えた丸いプール(直径140cm)を必要とした。セッション中、水温は26±1度であった。視覚的な手がかりでプールを取り囲み、それを4つの仮象限に分割した。プラットフォームは、トレーニングセッション中にターゲット象限に配置し、探索試行中にプールから取り外し、逆トレーニングセッション中に反対の象限に再配置した。

#### 【0114】

40

初日は3回のトレーニングセッションで構成した。各トレーニングセッションは、各ラットにつき3回の試行で構成され、その間、ラットを各象限(ターゲット象限を除く)にランダムな順序で配置した。ラットに、60秒以内にプラットフォームを見つけさせ、10秒間そのままにした。ラットが60秒以内にプラットフォームを見つけられなかった場合には、プラットフォームにそっと誘導し、10秒間そこに置いた。3回の試行の後、ラットをタオルで乾かし、ケージに戻した。各ラットのトレーニングセッション間の合間は少なくとも2時間であった。

#### 【0115】

2日目は、初期の空間記憶を評価するための探索試行から開始した。探索試行中、プラットフォームを取り外した状態で、ラットをターゲット象限の反対側の象限に配置した。ラ

50

ットを60秒間泳がせ、プラットフォームがあるはずの象限の水から取り出した。ラットがプラットフォームの位置を横切る頻度と、ターゲット象限で費やした時間を測定した。探索試行の後、その日は探索試行の1時間後に開始する、別の3つのトレーニングセッションを続けた。

#### 【0116】

3日目に、探索試行1と同じ手順に従って2回目の探索試行を実施した。この探索試行の後、認知の柔軟性を評価するためにプラットフォームを反対側の象限に配置して、各セッションが3回の試行からなる、3回の逆トレーニングセッションを行った。ラットの順序は、日ごとで異なっていたが、その日内では異なっていなかった。

#### 【0117】

MWMでは、次のパラメータを計算した：空間学習：セッションごとに、学習曲線を作成するためのプラットフォームを見つけるための平均待ち時間；探索試行では、最初の15秒間でのプラットフォーム交差の数及びターゲット象限のパーセンテージ；最後の学習セッションと最初の逆転セッションでのプラットフォームを見つけるための待ち時間の差としての記憶固定化；逆転学習での学習曲線から得られる認知の柔軟性。

#### 【0118】

##### 殺処分及び組織の回収

行動試験の3日後、ラットをペントバルビタール(90mg/kg)で麻酔した。心臓に穿刺し、血液試料を採取した。血液試料を1600×gで10分間遠心分離し、血漿を収集して、さらに分析するまで-80で保存した。ラットを、ヘパリンを含む生理食塩水による経心臓灌流によって殺処分した。CSF試料を収集した。脳の半分を、海馬、線条体、及び前頭前野に分け、液体窒素で凍結し、分子分析用に-80で保存した。脳のもう半分をパラホルムアルデヒド(PFA、4%)で固定し、免疫組織化学的分析用に処理した。

#### 【0119】

##### 血液試料

頸静脈カテーテルを備えたすべてのラットから血液試料を採取した。手術の1、6、24時間後(h)に血液を採取した(500µL)。慢性及び急性のJ147治療群の動物については、手術中に採血(250µL)も行った。血液試料を1600×gで10分間遠心分離し、血漿を収集して、さらに分析するまで-80で保存した。手術の血液試料は-20で保存した。

#### 【0120】

##### J147の血漿レベル

手術時のJ147の実際のレベルを測定するために、手術時に血液試料を収集した。頸静脈カテーテルから、250µLの血液を10µLの12.5%トリフルオロ酢酸(TFA)を含むK3 EDTAコーティングチューブに採取した。EDTA及びTFAとの接触を促進するためにチューブを数回反転させ、その後、遠心分離するまで氷上に置いた。採取後30分以内(4、10分、1600×g)に試料を遠心分離し、血漿を得た。収集した血漿を、さらに分析するまで-20で保存した。J147の光感度を基準に、常にバイアルをアルミ箔で包んだ。

#### 【0121】

##### 脳組織

脳を室温で36~39時間、0.1M PB中の4%PFAで後固定した。後固定した後の脳を、0.01M PBを伴った4%PFAから、室温で100rpmのシェーカーで±96時間、洗い流した。脳を、96時間以内に8回洗浄した。その後、脳を0.01M PB中、30%スクロース上に室温で一晩置いた。脳が沈んだら、ミリQ水で洗浄し、軽く撫でて乾かした。その後、脳を液体窒素で凍結し、さらに分析するまで-80で保存した。

#### 【0122】

##### 免疫組織化学的染色

10

20

30

40

50

脳を  $25 \mu\text{m}$  の厚さの切片へと切断し、 $0.01 \text{ M}$  PBS +  $0.1\%$  アジ化ナトリウム中に4で浮遊させて保存した。染色する前に、浮遊切片を  $0.3\% \text{ H}_2\text{O}_2$  で30分間、前処理した。

#### 【0123】

ミクログリアを視覚化するために、切片を  $1\% \text{ BSA}$ 、 $0.1\% \text{ TX}$  中、 $1:2500$  ウサギ抗IBA-1とともに4で3日間インキュベートした。その後、 $1:500$  のヤギ-抗ウサギ二次抗体とともに室温で2時間インキュベートした。すべての切片をアビジン-ビオチンペルオキシダーゼ複合体 (Vectastain ABCキット、Vector社、米国パーリングゲーム所在) とともに室温で1時間インキュベートした。 $0.1\% \text{ H}_2\text{O}_2$  で活性化された  $0.075 \text{ mg/ml}$  のDAB溶液を使用して、標識を視覚化した。MilliQで作られたDABを除き、すべての希釈は  $0.01 \text{ M}$  PBSで行った。

10

#### 【0124】

新しく形成されたニューロンを視覚化するために、切片を、 $3\%$  正常ウサギ血清、 $0.1\% \text{ TX}$  中、 $1:1000$  ヤギ-抗DCX (Santa Cruz社、米国ダラス所在) とともに4で3日間インキュベートし、続いて、 $1:500$  ウサギ-抗ヤギ二次抗体 (ジャクソン社、米国ウェットグローブ所在) と室温で2時間インキュベートした。切片をアビジン-ビオチンペルオキシダーゼ複合体 (Vectastain ABCキット、Vector社、米国パーリングゲーム所在) とともに室温で2時間インキュベートした。 $0.1\% \text{ H}_2\text{O}_2$  で活性化された  $0.075 \text{ mg/ml}$  のDAB溶液を使用して、標識を視覚化した。MilliQで作られたDABを除き、すべての希釈は  $0.01 \text{ M}$  PBSで行った。

20

#### 【0125】

染色ステップの合間に、すべての切片を  $0.01 \text{ M}$  PBSで完全にすすいだ。切片をスライドガラスに移し、エタノール及びキシロール溶液の勾配によって脱水した。標識を、各動物について領域ごとに3つの切片に対し、治療についてブラインド解析した。ミクログリアの活性化は、海馬のHilus及びCA1領域、前頭前野 (PFC、ZillesのCg1)、並びに扁桃体基底外側部において決定した。画像解析ソフトウェア (Image-Plus 6.0) を使用して、ミクログリアの数、平均総細胞サイズ、及び平均細胞体サイズを  $0.059 \text{ mm}^2$  の面積で決定した (倍率400)。ミクログリアの活性化は、細胞体のサイズの増加と樹状突起の短縮によって特徴づけられたことから (Kreutzberg, 1996)、細胞体の総細胞サイズに対する比をミクログリアの活性化の尺度として使用した。DCX陽性細胞の数を、40倍の倍率の光学顕微鏡を使用してDGでカウントし、DGのサイズに対して補正した (Vander Borghtら, 2007)。1mmあたりのDCX陽性細胞の数を、DGで新たに形成されたニューロンの数の尺度、したがって神経新生の尺度と見なした。

30

#### 【0126】

データ分析

実験グループは次のもので構成される: 1. 非手術対照食餌; 2. 非手術対照食餌 + ビヒクル強制経口投与; 3. 手術対照食餌; 4. 手術対照食餌及びビヒクル強制経口投与; 5. 手術対照食餌及び急性治療用のJ147強制経口投与; 6. 手術及び慢性治療用のJ147食餌。全体的な分析では、非手術対照としてプールした群1及び2; 治療群5及び6の手術対照としてプールした群3及び4を比較する。

40

#### 【0127】

その群の標準偏差の2倍の外の結果は外れ値と見なし、平均の比較分析から除外した。

#### 【0128】

群の平均を、一元配置分散分析 (SPSS) と、その後の事後LSD試験によって比較した。データを平均  $\pm$  SEMとして提示した。  $p = 0.05$  以下の場合に、差異は統計的に有意であると見なした。関連する傾向を、  $p < 0.10$  で示した。

#### 【0129】

結果

50

研究を計画通りに実施した。行動の部分は、実験群に均等に分けられた12匹のラットの5つのコホートで研究した。行動を記録し、オフラインで分析した。組織と体液を収集し、変動を制限するために、その後の処理用に同時に保存した。

【0130】

治療

J147治療ラット及び3匹の対照ラットにおいて手術中に得られた血漿試料を、J147の循環レベルについて測定した。20mg/kgの基礎懸濁液中のJ147の経口投与後、及び5mg/kgでの血管内投与後のラットにおけるJ147の血漿及び脳レベルの両方の薬物動態学的測定の結果を以下の表2A~Cに示す。適切なピークの不存在をゼロとすると、平均濃度は対照で0ng/ml、急性治療ラットで3.103ng/ml、慢性治療ラットで0.233ng/mlである。食餌中のJ147レベルも確認した(467mg/kg)。J147食餌を与えられたラットは、食餌を与えられた最初の週に32.0±1.8g増加したが、これは、対照給餌ラットの33.5±3.0gに匹敵し、食餌に対する選好性又は嫌悪感を示唆されなかった。手術及び個別収容後の最初の10日間に、食餌を与えられたラットは平均20±1gを摂取し、これは、対照食を用いた手術での20±1g及び非手術対照での23±1gと同様であり、これにより、10mgのJ147/ラット/日の予想摂取量が確認され、食餌に対する選好性又は嫌悪感がないことをさらに裏付けている。

10

【0131】

手術

手術を受けた48匹のラットはすべて生存し、行動試験に供された。1匹のラットが、行動試験と殺処分との間に原因不明で死亡した。ビヒクル強制経口投与の明確な効果は観察されなかったため、対照群をプールし、行動分析のために以下の実験群を得た：非手術対照；手術対照；手術+急性J147；手術+慢性J147(n=15/群)。

20

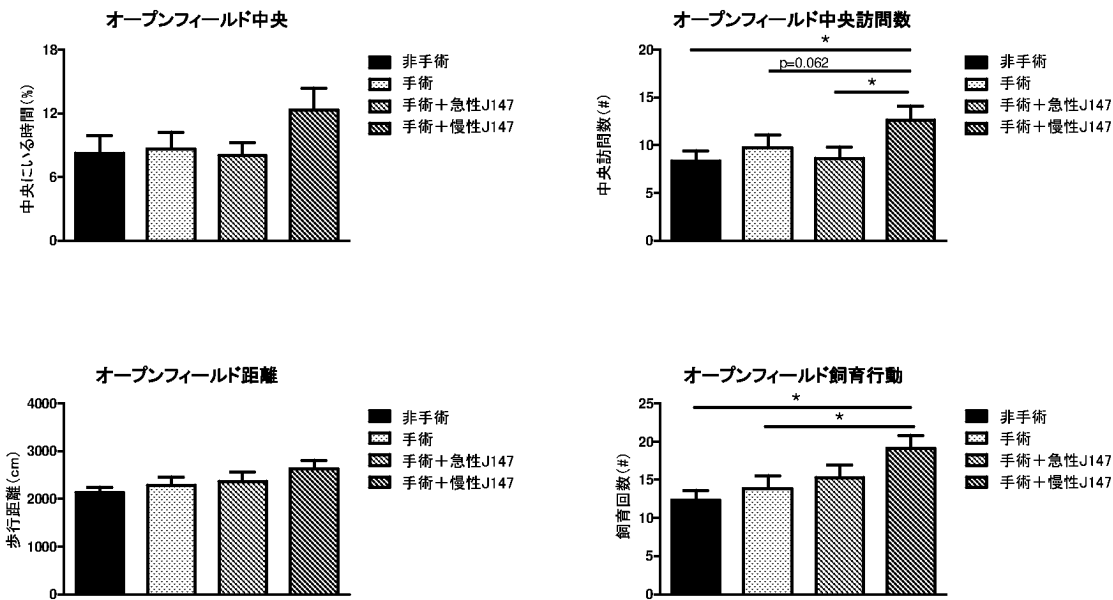
【0132】

行動

オープンフィールド

一般的な探索行動及び不安を調査するために、オープンフィールド試験を使用した。図2は、中央領域にいる時間又は歩行距離に対し、手術又は治療のいずれも有意な影響がないことを示している。しかしながら、特に、J147で慢性治療された手術ラットは、他の群よりも中央で過ごす時間が長くなる傾向がある。実際、これらのラットはかなり頻繁に中央領域を訪れ、かなり多くの飼育行動を示した。

30



40

【0133】

50

図 2 . オープンフィールド試験の結果は、中央で過ごした時間の割合、中央への訪問数、移動距離、及び飼育の数として測定した。\* : 示された群間の有意差

新規物体 / 新規位置認識 ( NOR / NLR )

NOR 及び NLR 試験の結果を表 1 に示す。空のケージの探索後、ラットに 2 つの同様の物体を提示した。全体として、群は物体に対して同様の関心を示しており、新規性に対する不安がないことを示唆した。驚いたことに、対照群のより多くのラット ( 平均 45% ) は、物体への関心が低いか、物体の一方だけに関心があったために除外する必要があったのに対し、両方の治療群では少なかった ( 17% )。新規又は再配置された物体に対する選好性における群間での有意差は観察されなかった。NOR は群間で区別されなかった ; すべての群が新規物体を認識した ( 手術 + 急性 J147 ; p = 0 . 083 )。NLR 試験では、両方の治療群が上記ランダムに実施された。

【 0 1 3 4 】

【 表 1 】

表 1

実験群	ベースライン探索 (%時間)	NOR	NLR
非手術	16.6±3.0 (n=15)	64±6 (n=9)#	63±7 (n=7)
対照手術	19.5±4.5 (n=15)	69±6 (n=7)#	60±5 (n=10)
手術+急性 J147	23.6±2.3 (n=15)	60±5 (n=12)	61±4 (n=15)#
手術+慢性 J147	16.8±2.5 (n=15)	58±4 (n=12)#	70±6 (n=11)#

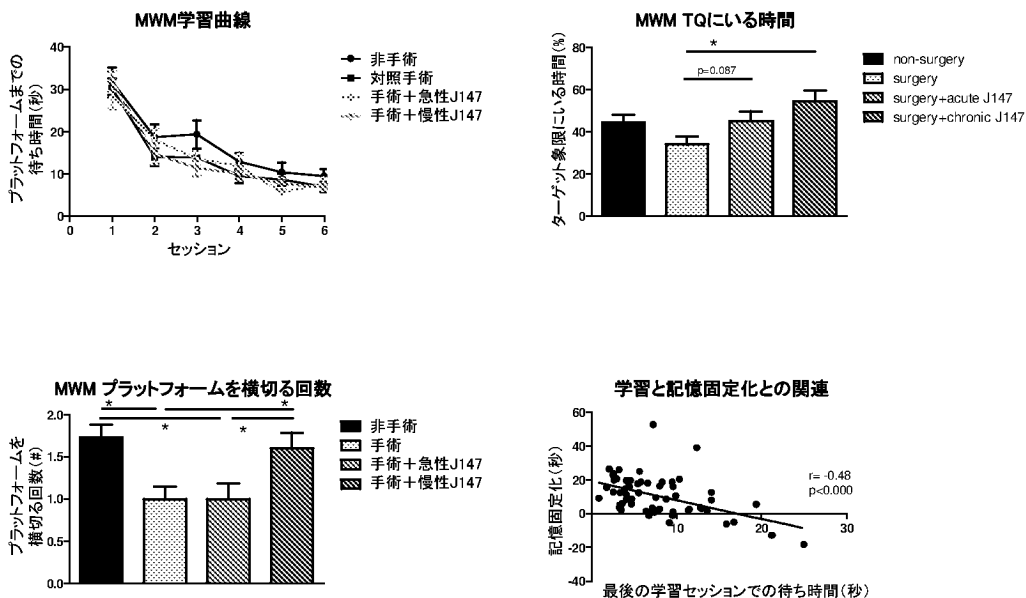
【 0 1 3 5 】

表 1 . 新規物体 ( NOR ) 及び新規位置認識 ( NLR ) 試験のスコア。# : ランダムとは有意に異なる = 50%。

【 0 1 3 6 】

モリス水迷路 ( MWM )

すべての群が有意な学習プロセスを示し、群間で違いはなかった ( 図 3 )。同様の空間学習能力にもかかわらず、空間記憶は、ターゲット象限で費やされた時間とラットがプラットフォームの位置を泳いだ回数からわかるように、群間で有意に異なっていた。記憶の固定化と逆転学習は群間で違いはなかった。それにもかかわらず、最後の学習セッションでの潜時と記憶の固定化との間の非常に有意な相関によって示されるように、最もよく学習したラットは、より良好な記憶の固定化を示した。



## 【 0 1 3 7 】

図 3 . モリス水迷路試験 ( M W M ) の結果プラットフォームを見つけるための待ち時間からの学習曲線、ターゲット象限での時間としての記憶、プラットフォーム位置の交差数、及び異なる実験群の学習と記憶固定化との関連。\* : 群間の有意差 ( n = 1 4 ~ 1 5 )

表 2 A ~ C J 1 4 7 の血漿及び脳レベルの薬物動態測定

表 2 A ~ 2 B。2 0 m g / k g で成体ウイスターラットに経口投与された、基礎懸濁液中で製剤化された J 1 4 7 の血漿及び脳レベルの薬物動態測定。

## 【 0 1 3 8 】

## 【 表 2 A 】

表2A: 基礎懸濁液中で製剤化されたJ147の経口投与後の成体ウイスターラットにおけるJ147の血漿レベル。

10

時間(時間)	濃度 (ng/mL)			平均	SD
	ラット10	ラット11	ラット12	(ng/mL)	(ng/mL)
0.25	BLOQ	1.29	1.38	1.34	NA
0.5	1.52	5.77	4.54	3.94	2.19
1	7.34	8.39	8.83	8.19	0.77
2	15.1	18.9	15.4	15.8	1.9
4	6.92	8.35	13.2	8.8	3.8
6	3.14	1.78	2.47	2.46	0.68
8	0.822	0.854	0.888	0.786	0.121
12	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NA	NA
18	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NA	NA
20	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NA	NA
24	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NA	NA

20

30

## 【 0 1 3 9 】

40

50

【表 2 B】

表2B: 基礎懸濁液中で製剤化されたJ147の経口投与後の成体ウィスターラットにおけるJ147の脳レベル。

経路	時間(時間)	検出濃度 (ng/mL)		実際の濃度 (ng/g)		平均 (ng/g)
		群1	群2	群1	群2	
PQ_B satellite	0.25	0.736	BLOQ	2.94	NA	NA
	0.5	1.14	0.830	4.56	3.32	3.94
	1	7.01	4.63	26.0	19.3	23.7
	2	9.73	4.25	38.9	17.0	28.0
	4	3.21	7.08	12.8	29.3	20.6
	6	0.831	0.798	3.32	3.20	3.26
	12	BLOQ	BLOQ	NA	NA	NA
	16	BLOQ	BLOQ	NA	NA	NA
	20	BLOQ	BLOQ	NA	NA	NA
	24	BLOQ	BLOQ	NA	NA	NA

均質化するために、すべての脳試料に脳重量(g)のPBS体積(mL)に対する比1:3で水を加えた。  
 実際の濃度 (ng/g) は検出値 (ng/mL) に4を掛けたものである。  
 BLOQ: 定量限界未満 (LLOQ: 2ng/g)  
 NA: 未検出

【 0 1 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 C】

表2C: 成体ウィスターラットに20mg/kgで経口投与及び5mg/kgで血管内投与された、基礎懸濁液製剤中のJ147の薬物動態血漿パラメータ。

動物数	経路	投与レベル	製剤化	Cl <sub>obs</sub> (mL/min/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>0</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (h*ng/mL)	AUC <sub>SEX</sub> trap (%)	MRT (h)	AUC <sub>last</sub> /D (h*ng/mL)	V <sub>ss,obs</sub> (L/kg)	F (%)
1148	IV	5	J147, 1 mg/mL in DMSO/FEG 200/Saline (v/v/v)	107	0.851	0.083	2509	774	781	0.979	0.571	155	4.07	NA
1154				90.2	1.04	0.083	4706	913	924	1.14	0.547	183	3.39	NA
1155				98.9	1.08	0.250	384	823	842	2.31	0.927	165	6.41	NA
1158				13.9	0.964	0.083	1572	619	631	1.88	0.735	124	6.82	NA
平均				77.4	0.987	0.125	2293	782	795	1.98	0.695	156	5.18	NA
SD				42.9	0.104	0.0835	1829	123	123	0.629	0.176	24.6	1.70	NA
動物数	経路	投与レベル	製剤化	Cl <sub>obs</sub> (mL/min/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (h*ng/mL)	AUC <sub>SEX</sub> trap (%)	MRT (h)	AUC <sub>last</sub> /D (h*ng/mL)	F <sub>last</sub> (%)	F <sub>inf</sub> (%)
1142	PO_A	20	J147, 7 mg/mL in "Basie"	NA	1.45	1.00	29.0	76.0	82.5	7.91	NA	3.80	2.45	2.64
1144				NA	ND	1.00	38.9	81.6	ND	ND	NA	4.58	2.23	NA
1150				NA	1.61	0.50	36.5	82.6	91.5	9.72	NA	4.13	2.51	2.72
1166				NA	1.18	1.00	69.2	180	189	5.17	NA	8.98	7.25	7.50
平均				NA	1.41	0.88	43.7	105	121.1	7.60	NA	5.25	3.61	4.29
SD				NA	0.219	0.25	17.6	49.9	59.3	2.29	NA	2.49	2.43	2.79
Mean	PO_B			NA	1.42	0.50	47.4	64.7	76.9	15.9	NA	3.23	NA	NA

AUC<sub>last</sub>の最後の時点:IV 6時間;PO\_A 6時間;PO\_B 4時間。  
 F<sub>inf</sub>はAUC<sub>inf</sub>に基づいて計算した。  
 F<sub>last</sub>はAUC<sub>last</sub>に基づいて計算した。  
 ND: 終末期の連続した定量可能な濃度が3回未満だったため、未決定。  
 NA: 未検出

10

20

【 0 1 4 1 】

結論

概して、慢性治療ラットは改善を示した。これらのラットは、手術後の体重減少が大幅に減った；OFの中央領域への飼育及び訪問の大幅な増加を示した；NLRで最高のパフォーマンスを発揮し、MWMの空間記憶を大幅に改善した。NOR、空間及び逆転学習は影響を受けなかった。データは、慢性的なJ174が、パワー体重減少及びOFの行動によって示されるように、概して、手術後の状態を改善したことを示唆している。さらには、慢性的J147の投与は、手術後のすべての認知障害を予防することができた。

30

【 0 1 4 2 】

実施例 2 - 先見的治療

60歳の男性被験者が心臓バイパス手術を受ける予定であるとする。J147は、手術の24、12、3時間前に1mg/kgの用量で経口投与され、手術の翌日から開始して、手術後1~6週間にわたり、1日1回、複数回投与される。被験者は、手術の前日と1週間後に、1つ以上の適切な認知力検査を実施することによってPOCDについて評価される。手術の1週間後、被験者は認知機能の喪失がないと判断される。

40

【 0 1 4 3 】

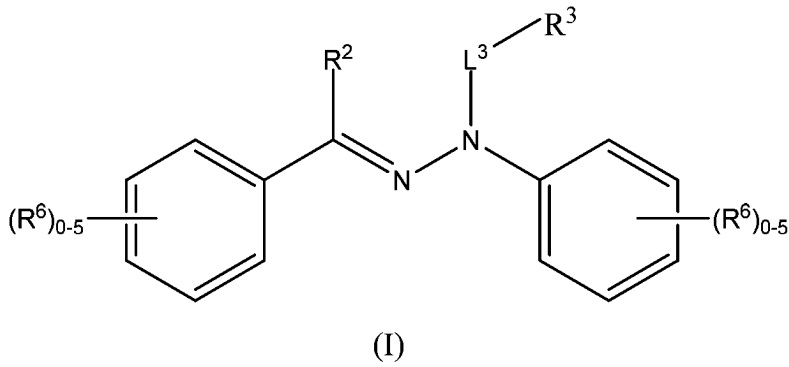
実施例 3 - ある特定の非限定的な実施形態

A1. それを必要とする対象における術後認知機能障害(POCD)を治療又は予防する方法であって、治療的有効量の式Iの構造を有する化合物:

【 0 1 4 4 】

50

## 【化6】



10

## 【0145】

若しくはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、又は互変異性体を投与するステップを含む、方法

[式中、

R<sup>2</sup>は、H及びメチルからなる群より選択され；

R<sup>3</sup>は、トリフルオロメチル又は他のフルオロ置換アルキルであり；

L<sup>3</sup>はカルボニルであり；かつ

R<sup>6</sup>は、存在ごとに独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリアルオキシ、置換アリアルオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリアルチオ、カルボニル、アリアル、置換アリアル、置換複素環式、ハロゲン、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、アミノ、アミジノ、カルバメート、S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>、及びC(O)R<sup>8</sup>からなる群より選択されるか、又は隣接する位置にある2つのR<sup>6</sup>が結合して、隣接するフェニル部分と融合した、任意選択的に置換されたヘテロアリアル又はヘテロアルキル環を形成し；

R<sup>7</sup>は、H、R<sup>9</sup>、NH<sub>2</sub>、HNR<sup>9</sup>、又はNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>であり；

R<sup>8</sup>は、OH、OR<sup>9</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>9</sup>、又はNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>であり；

R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は、存在ごとに独立して、任意選択的に置換されたアルキルであり；かつn = 1又は2である]。

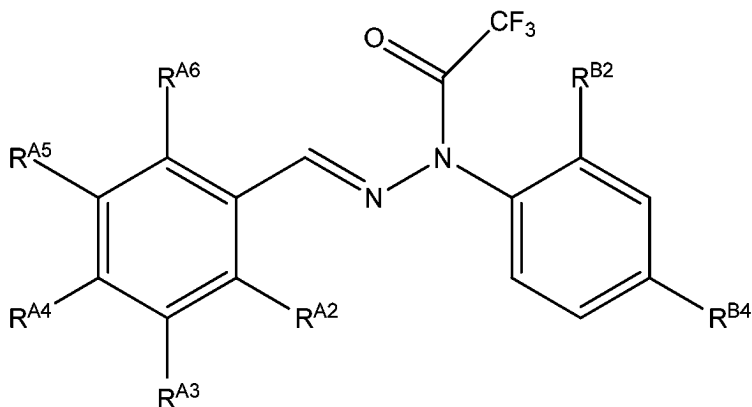
A2. R<sup>6</sup>が、存在ごとに、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、及びC(O)R<sup>8</sup>からなる群より選択される、実施形態A1に記載の方法。

A3. R<sup>6</sup>が、存在ごとに、メチル、メトキシ、ペルフルオロメチル、ペルフルオロメトキシ、ヒドロキシル、Cl、F、及びIからなる群より選択される、実施形態A2に記載の方法。

A4. 化合物が、式IIの構造：

## 【0146】

## 【化7】



40

50

## 【0147】

若しくはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、又は互変異性体を有する、実施形態A1に記載の方法〔式中、

- (i) RA2、RA4、RA5、及びRA6はHであり、RA3はメトキシであり、RB2はメチルであり、RB4はメチルであるか；又は
- (ii) RA2、RA3、RA5、及びRA6はHであり、RA4はメトキシであり、RB2はメチルであり、RB4はメチルであるか；又は
- (iii) RA2、RA3、RA4、RA5、及びRA6はHであり、RB2はHであり、RB4はHであるか；又は
- (iv) RA2、RA3、RA4、RA5、及びRA6はHであり、RB2はメチルであり、RB4はメチルであるか；又は 10
- (v) RA2、RA4、RA5、及びRA6はHであり、RA3はメトキシであり、RB2はHであり、RB4はHであるか；又は
- (vi) RA2、RA3、RA4、RA5、及びRA6はHであり、RB2はHであり、RB4はメチルであるか；又は
- (vii) RA2、RA4、RA5、及びRA6はHであり、RA3はメトキシであり、RB2はHであり、RB4はメチルであるか；又は
- (viii) RA2、RA3、RA4、RA5、及びRA6はHであり、RB2はメチルであり、RB4はHであるか；又は
- (ix) RA2、RA4、RA5、及びRA6はHであり、RA3はメトキシであり、RB2はメチルであり、RB4はHであるか；又は 20
- (x) RA2、RA3、RA5、及びRA6はHであり、RA4はCOOHであり、RB2はメチルであり、RB4はメチルであるか；又は
- (xi) RA2、RA4、及びRA5はHであり、RA3及びRA6はヒドロキシルであり、RB2はメチルであり、RB4はメチルであるか；又は
- (xii) RA2、RA4、及びRA6はHであり、RA3及びRA5はヒドロキシルであり、RB2はメチルであり、RB4はメチルであるか；又は
- (xiii) RA2、RA4、及びRA5はHであり、RA3はメトキシであり、RA6はFであり、RB2はHであり、RB4はClであるか；又は
- (xiv) RA3及びRA5はHであり、RA2及びRA6はFであり、RA4はヒドロキシルであり、RA6はFであり、RB2はHであり、RB4はFであるか；又は 30
- (xv) RA2、RA4、及びRA6はHであり、RA3はヒドロキシルであり、RA5はFであり、RB2はHであり、RB4はFであるか；又は
- (xvi) RA2、RA5、及びRA6はHであり、RA3及びRA4を合わせて-O-CH<sub>2</sub>-O-であり、RA5はFであり、RB2はHであり、RB4はFである〕。

## 【0148】

A5. RA2、RA4、RA5、及びRA6はHであり、RA3はメトキシであり、RB2はメチルであり、RB4はメチルである、実施形態A4に記載の方法。

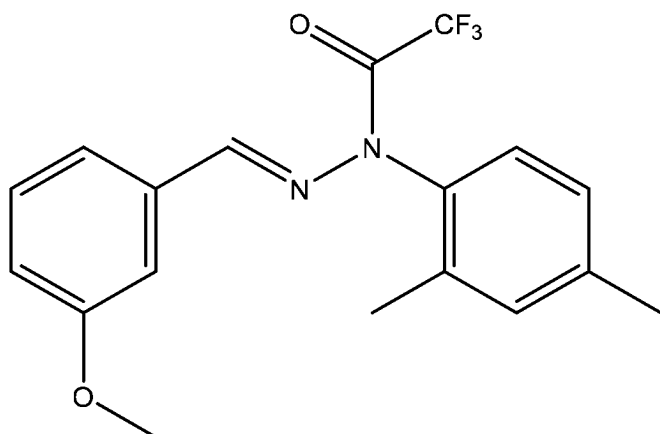
## 【0149】

B1. 式IVの構造：

40

## 【0150】

## 【化 8】



10

## 【0151】

若しくはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、又は互変異性体を含む治療的有効量の化合物を対象に投与するステップを含む、対象における術後認知機能障害（POCD）又はその1つ以上の症状を予防又は治療する方法。

## 【0152】

C1. 式IからIVのいずれか1つから選択される構造を含む治療的有効量の化合物を対象に投与するステップを含む、対象における術後認知機能障害（POCD）又はその1つ以上の症状を予防又は治療する方法。

20

## 【0153】

C1.1 式IからIVのいずれか1つから選択される構造を含む治療的有効量の化合物を対象に投与するステップを含む、対象における術後のせん妄を予防又は治療する方法。

## 【0154】

C1.2 式IからIVのいずれか1つから選択される構造を含む治療的有効量の化合物を対象に投与するステップを含む、対象における術後の急性錯乱状態及び/又は術後の意識低下を予防又は治療する方法。

## 【0155】

C1.3 式IからIVのいずれか1つから選択される構造を含む治療的有効量の化合物を対象に投与するステップを含む、対象における術後の中枢性抗コリン症候群を予防又は治療する方法。

30

## 【0156】

C1.4 式IからIVのいずれか1つから選択される構造を含む治療的有効量の化合物を対象に投与するステップを含む、対象における術後の無動症を予防又は治療する方法。

## 【0157】

C1.5 式IからIVのいずれか1つから選択される構造を含む治療的有効量の化合物を対象に投与するステップを含む、対象における術後の認知機能の低下を予防又は治療する方法。

40

## 【0158】

C1.6 式IからIVのいずれか1つから選択される構造を含む治療的有効量の化合物を対象に投与するステップを含む、対象における術後の記憶欠損を予防又は治療する方法。

## 【0159】

C1.7 POCD又はその1つ以上の症状が、急性、一過性、又は一時的なものである、実施形態C1に記載の方法。

## 【0160】

C1.8 POCDが慢性である、実施形態C1に記載の方法。

## 【0161】

50

C 1 . 9 術後のせん妄、術後の急性錯乱状態、術後の中枢性抗コリン症候群、術後の意識低下、術後の無動症、術後の認知機能の低下、又は術後の記憶欠損が、一過性、一時的、又は急性である、実施形態 C 1 . 1、C 1 . 2、C 1 . 3、C 1 . 4、C 1 . 5 又は C 1 . 6 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 6 2 】

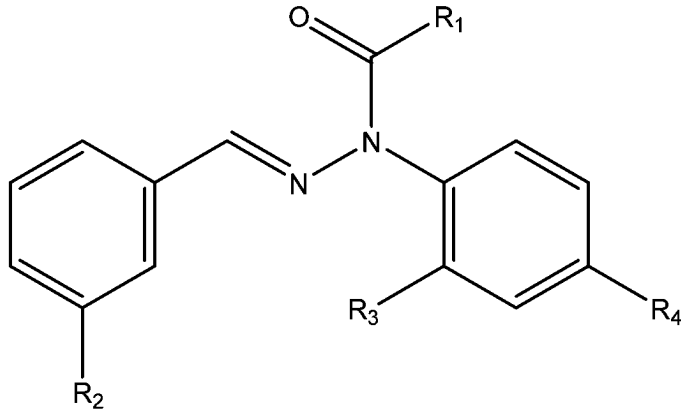
C 2 . 対象がヒトである、実施形態 C 1 から C 1 . 9 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 6 3 】

C 3 . 化合物が、式 I I I の構造：

【 0 1 6 4 】

【 化 9 】



10

20

【 0 1 6 5 】

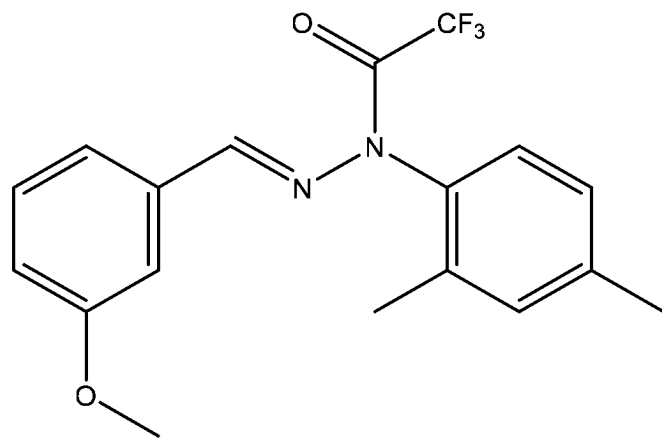
若しくはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、又は互変異性体を含む、実施形態 C 1 から C 2 のいずれかに記載の方法 [ 式中、R<sub>1</sub> は、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、プロモメチル、ジプロモメチル又はトリプロモメチルであり；R<sub>2</sub> は、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、又はOCBr<sub>3</sub>であり；R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン（例えば、Cl、F 又は Br）、メチル、メトキシ、又はアミンから独立して選択される ]。

【 0 1 6 6 】

C 4 . 化合物が、式 I V の構造：

【 0 1 6 7 】

【 化 1 0 】



30

40

【 0 1 6 8 】

若しくはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、又は互変異性体を含む、実施形態 C 3 に記載の方法。

【 0 1 6 9 】

50

- C 5 . P O C D、術後のせん妄、術後の急性錯乱状態、術後の意識低下、術後の中枢性抗コリン症候群、術後の無動症、術後の認知機能の低下又は術後の記憶欠損が、医療処置によって誘発される、実施形態 C 1 から C 4 のいずれかに記載の方法。  
【 0 1 7 0 】
- C 6 . 医療処置が大手術を含む、実施形態 C 5 に記載の方法。  
【 0 1 7 1 】
- C 7 . 大手術が、0 . 5 時間から 2 0 時間、又は 1 時間から 1 5 時間の期間を有する外科的処置を含む、実施形態 C 6 に記載の方法。  
【 0 1 7 2 】
- C 8 . 医療処置が、外科的切開を行うことを含む、実施形態 C 5 から C 7 のいずれかに記載の方法。 10  
【 0 1 7 3 】
- C 9 . 医療処置が、局所麻酔又は全身麻酔の使用を含む、実施形態 C 5 から C 8 のいずれかに記載の方法。  
【 0 1 7 4 】
- C 1 0 . 医療処置又は大手術が、心臓手術、血管形成術、臓器移植手術、臓器又は組織の完全又は部分的除去、脳手術、骨置換又は修復手術、腹部手術、顔面再建又は修復手術、及び骨盤底手術から選択される、実施形態 C 5 から C 9 のいずれかに記載の方法。  
【 0 1 7 5 】
- C 1 1 . 対象が、6 0 歳超、又は 6 5 歳超である、実施形態 C 1 から C 1 0 のいずれかに記載の方法。 20  
【 0 1 7 6 】
- C 1 2 . 対象が、医療処置の前に、安定した認知機能を示す、実施形態 C 5 から C 1 1 のいずれかに記載の方法。  
【 0 1 7 7 】
- C 1 3 . 対象が、医療処置の前に、以前に認知障害又は神経変性疾患と診断されていない、実施形態 C 5 から C 1 2 のいずれかに記載の方法。  
【 0 1 7 8 】
- C 1 3 . 1 対象が、医療処置の前に、認知障害又は神経変性疾患と診断される、実施形態 C 5 から C 1 2 のいずれかに記載の方法。 30  
【 0 1 7 9 】
- C 1 3 . 2 認知障害又は神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、緑内障、網膜変性症、黄斑変性症、老人性難聴、軽度の認知機能障害、認知症、進行性核上性麻痺、脊髄小脳失調症、網膜神経障害、末梢神経障害、糖尿病性神経障害、バックグラウンド神経障害、家族性アミロイド多発神経障害、老人性全身性アミロイドーシス、プリオン性疾患、スクレイピー、ウシ海綿状脳症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、及びアミロイド症から選択される、実施形態 C 1 3 又は C 1 3 . 1 に記載の方法。  
【 0 1 8 0 】
- C 1 3 . 3 対象が、以前に、がん、糖尿病、関節炎、インスリノーマ、脳卒中、又は虚血（例えば、心臓虚血）と診断されていない、実施形態 C 1 から C 1 3 . 2 のいずれかに記載の方法。 40  
【 0 1 8 1 】
- C 1 3 . 4 対象が、以前に、がん、糖尿病、関節炎、インスリノーマ、脳卒中、又は虚血（例えば、心臓虚血）と診断されている、実施形態 C 1 から C 1 3 . 2 のいずれかに記載の方法。  
【 0 1 8 2 】
- C 1 3 . 5 対象が以前に抑うつ症と診断された、又は抑うつ症になりやすい、実施形態 C 1 から C 1 3 . 4 のいずれかに記載の方法。  
【 0 1 8 3 】

C 1 3 . 6 対象が、式 I、式 I I、式 I I I、及び式 I V のいずれか 1 つから選択される化合物を以前に（例えば、医療処置の前に）投与されていない、実施形態 C 1 又は C 1 3 . 5 に記載の方法。

【 0 1 8 4 】

C 1 4 . 対象が、高アルコール摂取又は薬物乱用の既往歴を有するか、及び / 又はアルコール依存症である、実施形態 C 1 又は C 1 3 . 6 に記載の方法。

【 0 1 8 5 】

C 1 5 . 化合物が、医療処置又は手術の前、周術期的に、最中、及び / 又は後に投与される、実施形態 C 1 又は C 1 4 に記載の方法。

【 0 1 8 6 】

C 1 6 . 化合物が、医療処置又は手術の前に投与される、実施形態 C 1 5 に記載の方法。

【 0 1 8 7 】

C 1 7 . 化合物が、医療処置又は手術の少なくとも 2 4 時間、少なくとも 1 2 時間、又は少なくとも 4 時間前に投与される、実施形態 C 1 6 に記載の方法。

【 0 1 8 8 】

C 1 8 . 化合物が周術期的に投与される、実施形態 C 1 5 から C 1 7 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 8 9 】

C 1 9 . 化合物が術後に投与される、実施形態 C 1 5 から C 1 8 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 9 0 】

C 2 0 . 化合物が、医療処置又は手術の前少なくとも 2 4 時間、及び周術的に投与される、実施形態 C 1 5 から C 1 9 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 9 1 】

C 2 1 . 化合物が、医療処置又は手術の少なくとも 2 4 時間前、及び周術的に投与され、その後、医療処置又は手術後最大 5 日間、術後の投与が継続される、実施形態 C 1 5 に記載の方法。

【 0 1 9 2 】

C 2 2 . 化合物が 1 日 1 回又は 2 回の間隔で投与される、実施形態 C 1 から C 2 1 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 9 3 】

C 2 3 . 化合物が、0 . 5 m g / k g から 1 0 0 m g / k g、又は 1 0 m g / k g から 5 0 m g / k g の用量で投与される、実施形態 C 1 から C 2 2 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 9 4 】

C 2 4 . 化合物が、経口投与又は静脈内投与される、実施形態 C 1 から C 2 3 のいずれかに記載の方法。

【 0 1 9 5 】

D 1 . 実施形態 C 1 から C 2 4 のいずれかに記載の方法の実施に用いるための式 I、式 I I、式 I I I、及び式 I V のいずれかから選択される構造を含む化合物。

【 0 1 9 6 】

D 2 . 実施形態 C 1 から C 2 4 のいずれかに記載の方法の実施に用いるための式 I、式 I I、式 I I I、及び式 I V のいずれかから選択される構造を含む化合物を含む医薬組成物。

【 0 1 9 7 】

本明細書に引用されている各特許、特許出願、刊行物、又は他の任意の参考文献又は文書の全体が、ここに参照することによって組み込まれる。矛盾する場合には、定義を含めて、本明細書が支配する。

【 0 1 9 8 】

特許、特許出願、出版物、又は他の任意の文書の引用は、前述のいずれかが関連する先行技術であることを認めるものではなく、これらの出版物又は文書の内容又は日付に関する

10

20

30

40

50



び改善は本技術の範囲及び精神の範囲内であることを認識するであろう。

【0206】

本発明は、概して、多くの実施形態及び態様を説明するために肯定的な言葉を使用して本明細書に開示される。本発明はまた、物質又は材料、方法のステップ及び条件、プロトコル、又は手順など、特定の主題が完全に又は部分的に除外される実施形態も具体的に含む。例えば、本発明のある特定の実施形態又は態様では、材料及び/又は方法のステップは除外される。したがって、本発明が概して、本明細書に含まれていないものに関して本明細書で表現されていない場合でも、本発明において明示的に除外されていない態様は、それでもなお、本明細書に開示されている。

【0207】

本明細書に記載されている技術の幾つかの実施形態は、本明細書に具体的に開示されていない要素なしに、適切に実施することができる。したがって、幾つかの実施形態では、「含んでいる」又は「含む」という用語は、「実質的に～からなる」又は「～からなる」又はそれらの文法的変形に置き換えることができる。「a」又は「an」という用語は、1つの要素又は複数の要素のいずれかが説明されていることが文脈上明確でない限り、それが修飾する1つの要素又は複数の要素を指すことができる(例えば、「試薬」は1つ以上の試薬を意味する場合がある)。本明細書で用いられる「約」という用語は、基礎となるパラメータの10%以内の値(すなわち、 $\pm 10\%$ )を指し、値の文字列の先頭における「約」という用語の使用は、各値を修正する(すなわち、「約1、2、及び3」は約1、約2、及び約3を指す)。例えば、「約100グラム」の重量は、90グラムから110グラムの間の重量を含みうる。本明細書で用いられる「実質的に」という用語は、「少なくとも95%」、「少なくとも96%」、「少なくとも97%」、「少なくとも98%」、又は「少なくとも99%」を意味する、値の修飾語を指し、100%を含みうる。例えば、Xを実質的に含まない組成物は、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、又は1%未満のXを含むことができ、及び/又は、Xは組成物中に存在しないか、又は検出できない可能性がある。

10

20

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US20/20709

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC - C07C 243/24, 243/36; C08K 5/25 (2020.01)		
CPC - C07C 243/24, 243/36; C08K 5/25		
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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/0305181 A1 (SCHUBERT, DR) 02 December 2010; paragraphs [0104]-[0105], [0107], [0126]	1-2, 3/1-2
A	US 2017/0174614 A1 (ZOGENIX INTERNATIONAL LIMITED) 22 June 2017; paragraphs [0005]-[0006], [0050]	1-2, 3/1-2
A	US 2010/0004302 A1 (ERICKSON-MILLER, C et al.) 07 January 2010; paragraphs [0028], [0038]	1-2, 3/1-2
A	US 2007/0238700 A1 (WIZENBERG, KN et al.) 11 October 2007; paragraphs [0054], [0057]-[0058], [0111], [0107], [0116], [0121]	1-2, 3/1-2
A	PUBCHEM. CID 9679644. 24 October 2006, pp. 1-9. Retrieved from the Internet <URL: <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9679644">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9679644</a> >; page 2, formula	1-2, 3/1-2
A	US 4,017,540 A (KAUGARS, G et al.) 12 April 1977; column 2, lines 30-38	1-2, 3/1-2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent 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 11 April 2020 (11.04.2020)		Date of mailing of the international search report <b>29 APR 2020</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US20/20709

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
- 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.: 4-16  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

30

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

## フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
(32)優先日 平成31年3月1日(2019.3.1)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW		
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 0 3 サンディエゴ ユーパス ストリート 1 2 8 2		
(72)発明者 キッシンジャー , チャールズ リチャード		
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 0 3 サンディエゴ ユーパス ストリート 1 2 8 2		
F ターム (参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 HA08 KA01 MA01 MA04 MA72 MA86 NA14 ZA01 ZA02 ZA15 ZA16 ZA20 ZA22 ZA33 ZA34 ZC35		