

(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2006-502159**(P2006-502159A)**(43) 公表日 **平成18年1月19日(2006.1.19)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/352 (2006.01)	A 6 1 K 31/352	4 C O 6 2
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	4 C O 8 6
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
C O 7 D 311/80 (2006.01)	C O 7 D 311/80	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-534012 (P2004-534012)	(71) 出願人	503001735 ファーモス コーポレイション アメリカ合衆国、ニュージャージー、アイ スリン、 ウッド アベニュー サウス 99
(86) (22) 出願日	平成15年9月4日 (2003.9.4)	(74) 代理人	100066692 弁理士 浅村 皓
(85) 翻訳文提出日	平成17年5月2日 (2005.5.2)	(74) 代理人	100072040 弁理士 浅村 肇
(86) 国際出願番号	PCT/IL2003/000735	(74) 代理人	100102897 弁理士 池田 幸弘
(87) 国際公開番号	W02004/021974	(74) 代理人	100088926 弁理士 長沼 暉夫
(87) 国際公開日	平成16年3月18日 (2004.3.18)		
(31) 優先権主張番号	60/408, 958		
(32) 優先日	平成14年9月5日 (2002.9.5)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	PCT/IL03/00604		
(32) 優先日	平成15年7月23日 (2003.7.23)		
(33) 優先権主張国	イスラエル (IL)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 認知障害を予防するための向精神性のないカンナビノイド

(57) 【要約】

本発明は、ある種の手術、疾患又はウイルス感染、胎児ストレス、早産又は低出生体重、ある種の薬物治療、照射又は電気ショック療法などの医療処置によって生じる認知障害を予防、緩和、又は軽減するため、又は軽度の認知障害を示す集団及び慢性的神経変性疾患の危険性があるその他の集団において予防的に使用するための、活性成分として向精神性のないカンナビノイドを含む医薬組成物に関する。

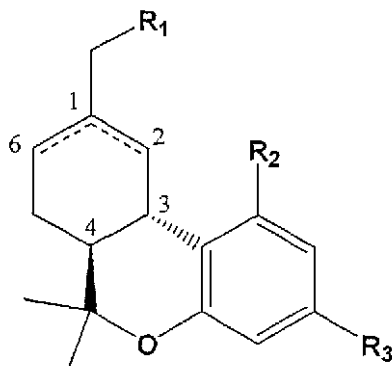
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性成分として、(3S, 4S)配置を有し、本質的に(3R, 4R)エナンチオマーを含まず、点線は場合によってC1~C2又はC6~C1の二重結合を示す一般式(I)の化合物であって、

【化 1】

一般式 I



10

20

式中、R₁は、

a) R'は、A)場合によっては1~3個のヘテロ原子をはさむ1~8個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖の、飽和又は不飽和炭素側鎖及び

B)飽和又は不飽和環部分、芳香族部分或いは複素環部分、(但し、前記環部分が3~20個の原子を有し、1個又は2個の環構造を含み、各環が場合によっては1~4個のヘテロ原子をはさんだ3~8個の炭素を含み、場合によってはさらに

i)直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和C₁~C₆アルキル、

ii)直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和C₁~C₆アルコキシ、

iii)直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和C₁~C₆アルキルチオ、

iv)ハロゲン、

v)カルボキシル、

vi)アルキルが直鎖、分枝鎖又は環状で、飽和又は不飽和であることができる-CO₂-C₁-C₆アルキル、

vii)ケト、

viii)ニトロ、

ix)各環が場合によっては1~4個のヘテロ原子をはさむ3~8個の炭素を含み、場合によってはさらに1個又は複数の前記で定義したようなi)~viii)から選択された基で置換された1個又は2個の環構造を含む飽和又は不飽和環部分、或いは芳香族又は複素環部分から選択される1個又は複数の基で置換されている)から成る群から選択されたR'、

30

40

b)前記のR'で定義したような少なくとも1個の置換基で置換されたアミン又はアミド、

c)場合によっては前記のR'で定義したような1個の置換基で置換されたチオール、スルフィド、スルホキシド、スルホン、チオエステル又はチオアミド、及び

d)ヒドロキシル又はR'が前記で定義したとおりであるエーテル-OR'から成る群から選択され、

R₂は、a)ハロゲン、

b)直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和C₁~C₆アルキル、及び

c)Rは、A)R''は水素或いは場合によっては末端-OR''又は-OC(O)R''部分を含む直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和C₁~C₆アルキルであって

50

、 R''' は水素或いは直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルである - R'' 、及び

B) R''' は既に定義したとおりである - $C(O)R'''$ から成る群から選択される - OR から成る群から選択され、

R_3 は、a) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、

b) R^a は、末端炭素原子がフェニル基によって置換されてよい直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_2 \sim C_9$ アルキルである - OR^a 、及び

c) R''' は既に定義したとおりである直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_7$ アルキル - OR''' から成る群から選択された化合物、及びその薬剤として許容される塩、エステル又は溶媒和化合物を含む予防有効量及び/又は治療有効量の医薬組成物を、それらを必要とする患者に投与することを含む、認知障害を予防、緩和又は軽減する方法。

10

【請求項 2】

前記認知障害は、術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性又は新生児由来である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R_1 は OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1 - ジメチルヘプチルであり、 C_6 と C_1 との間に二重結合がある請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

R_1 は 2 - スルファニル - 1 H - イミダゾールであり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1 - ジメチルヘプチルであり、 C_6 と C_1 との間に二重結合がある請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 5】

R_1 はイミダゾールであり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1 - ジメチルヘプチルであり、 C_6 と C_1 との間に二重結合がある請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

R_1 はピラゾールであり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1 - ジメチルヘプチルであり、 C_6 と C_1 との間に二重結合がある請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記組成物を経口的、非経口的、静脈内、筋肉内、皮下、経皮的、クモ膜下、経直腸又は経鼻的に投与する請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記化合物を心臓手術、弁手術、動脈内膜切除、血管内治療、動脈瘤修復、整形手術又は補綴手術を受けた患者に投与することを含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記化合物を麻酔、電気ショック療法、照射療法、免疫療法又は化学療法を受けた患者又は抗コリン作用薬、麻酔薬、オピオイド、三環系抗うつ薬、抗痙攣薬、抗てんかん薬、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬、心臓治療薬、ジゴキシン、ベータ遮断薬、コルチコステロイド、非ステロイド抗炎症薬、抗ウイルス薬、シクロピル、AZT、抗寄生虫薬又は抗生物質で治療した患者に投与することを含む請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 10】

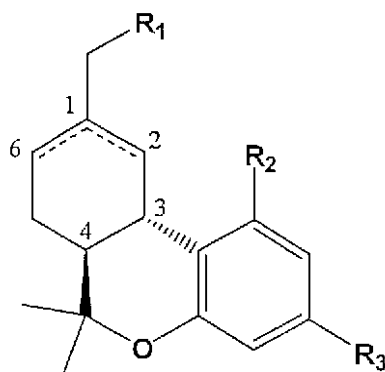
前記化合物を胎児ストレス、早産又は低出生体重の胎児又は新生児に投与することを含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

活性成分として、(3S, 4S) 配置を有し、本質的に(3R, 4R) エナンチオマーを含まず、点線は場合によって $C_1 \sim C_2$ 又は $C_6 \sim C_1$ の二重結合を示す一般式 (I) の化合物であって、

【化 2】

一般式 I



10

式中、 R_1 は、

a) R' は、A) 場合によっては 1 ~ 3 個のヘテロ原子をはさむ 1 ~ 8 個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖の、飽和又は不飽和炭素側鎖及び

B) 飽和又は不飽和環部分、芳香族部分或いは複素環部分 (但し、前記環部分が 3 ~ 20 個の原子を有し、1 個又は 2 個の環構造を含み、各環が場合によっては 1 ~ 4 個のヘテロ原子をはさんだ 3 ~ 8 個の炭素を含み、場合によってはさらに

20

i) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

ii) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

iii) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、

iv) ハロゲン、

v) カルボキシル、

vi) アルキルが直鎖、分枝鎖又は環状で、飽和又は不飽和であることができる $-CO_2 - C_1 - C_6$ アルキル、

vii) ケト、

viii) ニトロ、

30

ix) 各環が場合によっては 1 ~ 4 個のヘテロ原子をはさむ 3 ~ 8 個の炭素を含み、場合によってはさらに 1 個又は複数の前記で定義したような i) ~ viii) から選択された基で置換された 1 個又は 2 個の環構造を含む飽和又は不飽和環部分、或いは芳香族又は複素環部分から選択される 1 個又は複数の基で置換されている) から成る群から選択された R' 、

b) 前記の R' で定義したような少なくとも 1 個の置換基で置換されたアミン又はアミド、

c) 場合によっては前記の R' で定義したような 1 個の置換基で置換されたチオール、スルフィド、スルホキシド、スルホン、チオエステル又はチオアミド、及び

d) ヒドロキシル又は R' が前記で定義したとおりであるエーテル $-OR'$ から成る群から選択され、

40

R_2 は、a) ハロゲン、

b) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び

c) R は、A) R'' は水素或いは場合によっては末端 $-OR''$ ' 又は $-OC(O)R''$ ' 部分を含む直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 R'' ' は水素或いは直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルである $-R''$ 、及び

B) R'' ' は既に定義したとおりである $-C(O)R''$ ' から成る群から選択される $-OR$ から成る群から選択され、

R_3 は、a) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、

50

b) R^a は、末端炭素原子がフェニル基によって置換されてよい直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_2 \sim C_9$ アルキルである -OR^a、及び

c) R''' は既に定義したとおりである直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_7$ アルキル -OR^{'''} から成る群から選択された化合物、及びその薬剤として許容される塩、エステル又は溶媒和化合物を含む予防有効量及び/又は治療有効量の医薬組成物を、それらを必要とする個人に投与することを含む、軽度認知障害が慢性神経変性疾患に悪化するのを予防、減少又は遅延させる方法。

【請求項 1 2】

R_1 はOHであり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1,1-ジメチルヘプチルであり、C6とC1との間に二重結合がある請求項 1 1に記載の方法。

10

【請求項 1 3】

R_1 は2-スルファニル-1H-イミダゾールであり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1,1-ジメチルヘプチルであり、C6とC1との間に二重結合がある請求項 1 1に記載の方法。

【請求項 1 4】

R_1 はイミダゾールであり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1,1-ジメチルヘプチルであり、C6とC1との間に二重結合がある請求項 1 1に記載の方法。

【請求項 1 5】

R_1 はピラゾールであり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1,1-ジメチルヘプチルであり、C6とC1との間に二重結合がある請求項 1 1に記載の方法。

20

【請求項 1 6】

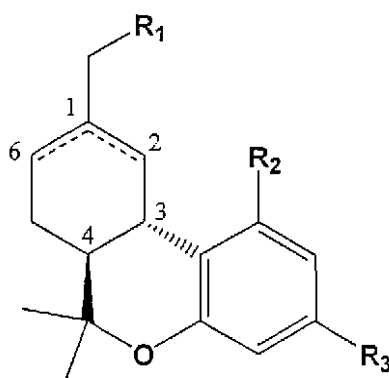
前記組成物を経口的、非経口的、静脈内、筋肉内、皮下、経皮的、クモ膜下、経直腸又は経鼻的に投与する請求項 1 1に記載の方法。

【請求項 1 7】

認知障害を予防、緩和又は軽減する薬剤を調製するための、(3S, 4S)配置を有し、本質的に(3R, 4R)エナンチオマーを含まず、点線は場合によってC1~C2又はC6~C1の二重結合を示す一般式(I)の化合物であって、

【化 3】

一般式 I



30

40

式中、 R_1 は、

a) R' は、A) 場合によっては1~3個のヘテロ原子をはさむ1~8個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖の、飽和又は不飽和炭素側鎖及び

B) 飽和又は不飽和環部分、芳香族部分或いは複素環部分(但し、前記環部分が3~20個の原子を有し、1個又は2個の環構造を含み、各環が場合によっては1~4個のヘテロ原子をはさんだ3~8個の炭素を含み、場合によってはさらに

i) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

ii) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

50

- i i i) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、
 i v) ハロゲン、
 v) カルボキシル、
 v i) アルキルが直鎖、分枝鎖又は環状で、飽和又は不飽和であることができる -
 $C O_2 - C_1 - C_6$ アルキル、
 v i i) ケト、
 v i i i) ニトロ、
 i x) 各環が場合によっては 1 ~ 4 個のヘテロ原子をはさむ 3 ~ 8 個の炭素を含み、
 場合によってはさらに 1 個又は複数の前記で定義したような i) ~ v i i i) から選択
 された基で置換された 1 個又は 2 個の環構造を含む飽和又は不飽和環部分、或いは芳香族
 或いは複素環部分から選択される 1 個又は複数の基で置換されている) から成る群から選
 択された R' 、
 b) 前記の R' で定義したような少なくとも 1 個の置換基で置換されたアミン又はアミ
 ド、
 c) 場合によっては前記の R' で定義したような 1 個の置換基で置換されたチオール、
 スルフィド、スルホキシド、スルホン、チオエステル又はチオアミド、及び
 d) ヒドロキシル又は R' が前記で定義したとおりであるエーテル - $O R'$ から成る群
 から選択され、
 R_2 は、 a) ハロゲン、
 b) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び
 c) R は、 A) R'' は水素或いは場合によっては末端 - $O R''$ ' 又は - $O C(O) R''$
 ' 部分を含有する直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルであって
 R'' ' は水素或いは直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルであ
 る - R'' 、及び
 B) R'' ' は既に定義したとおりである - $C(O) R''$ ' から成る群から選択される
 - $O R$ から成る群から選択され、
 R_3 は、 a) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、
 b) R^a は、末端炭素原子がフェニル基によって置換されてよい直鎖、分枝鎖又は環状
 の、飽和又は不飽和 $C_2 \sim C_9$ アルキルである - $O R^a$ 、及び
 c) R'' ' は既に定義したとおりである直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C_1
 $\sim C_7$ アルキル - $O R''$ ' から成る群から選択された化合物、及びその薬剤として許容さ
 れる塩、エステル又は溶媒和化合物の使用。
 【請求項 18】
 前記認知障害は、術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性又は新生児由来であ
 る請求項 17 に記載の使用。
 【請求項 19】
 R_1 は OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1 - ジメチルヘプチルであり、 C_6
 と C_1 との間に二重結合がある請求項 17 に記載の使用。
 【請求項 20】
 R_1 は 2 - スルファニル - 1 H - イミダゾールであり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1,
 1 - ジメチルヘプチルであり、 C_6 と C_1 との間に二重結合がある請求項 17 に記載の使
 用。
 【請求項 21】
 R_1 はイミダゾールであり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1 - ジメチルヘプチルであ
 り、 C_6 と C_1 との間に二重結合がある請求項 17 に記載の使用。
 【請求項 22】
 R_1 はピラゾールであり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1 - ジメチルヘプチルであり
 C_6 と C_1 との間に二重結合がある請求項 17 に記載の使用。
 【請求項 23】
 前記薬剤を経口的、非経口的、静脈内、筋肉内、皮下、経皮的、クモ膜下、経直腸又は

10

20

30

40

50

経鼻的に投与する請求項 17 に記載の使用。

【請求項 24】

心臓手術、弁手術、動脈内膜切除、血管内治療、動脈瘤修復、整形手術又は補綴手術に関連する認知障害を予防、緩和又は軽減するための請求項 17 に記載の使用。

【請求項 25】

麻酔、電気ショック療法、照射療法、免疫療法又は化学療法或いは抗コリン作用薬、麻酔薬、オピオイド、三環系抗うつ薬、抗痙攣薬、抗てんかん薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、心臓治療薬、ジゴキシン、ベータ遮断薬、コルチコステロイド、非ステロイド抗炎症薬、抗ウイルス薬、シクロピル、AZT、抗寄生虫薬又は抗生物質による薬物療法に関連する認知障害を予防、緩和又は軽減するための請求項 17 に記載の使用。

10

【請求項 26】

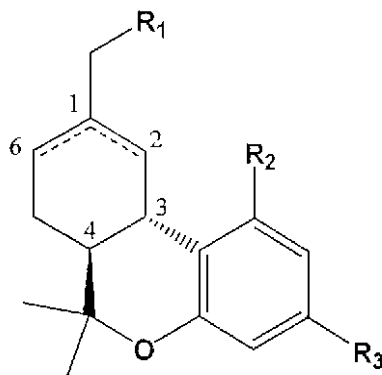
胎児ストレス、早産又は低出生体重に関連する認知障害を予防、緩和又は軽減するための請求項 17 に記載の使用。

【請求項 27】

軽度認知障害が慢性神経変性疾患に悪化するのを予防、減少又は遅延させる薬剤を調製するための、(3S, 4S)配置を有し、本質的に(3R, 4R)エナンチオマーを含まず、点線は場合によってC₁~C₂又はC₆~C₁の二重結合を示す一般式(I)の化合物であって、

【化 4】

一般式 I



30

式中、R₁は、

a) R₁は、A) 場合によっては1~3個のヘテロ原子をはさむ1~8個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖の、飽和又は不飽和炭素側鎖及び

B) 飽和又は不飽和環部分、芳香族部分或いは複素環部分(但し、前記環部分が3~20個の原子を有し、1個又は2個の環構造を含み、各環が場合によっては1~4個のヘテロ原子をはさんだ3~8個の炭素原子を含み、場合によってはさらに

i) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和C₁~C₆アルキル、

40

ii) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和C₁~C₆アルコキシ、

iii) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和C₁~C₆アルキルチオ、

iv) ハロゲン、

v) カルボキシル、

vi) アルキルが直鎖、分枝鎖又は環状で、飽和又は不飽和であることができる - CO₂ - C₁ - C₆アルキル、

vii) ケト、

viii) ニトロ、

ix) 各環が場合によっては1~4個のヘテロ原子をはさむ3~8個の炭素を含み、場合によってはさらに1個又は複数の前記で定義したようなi)~viii)から選択

50

された基で置換された 1 個又は 2 個の環構造を含む飽和又は不飽和環部分、或いは芳香族又は複素環部分から選択される 1 個又は複数の基で置換されている) から成る群から選択された R'、

b) 前記の R' で定義したような少なくとも 1 個の置換基で置換されたアミン又はアミド、

c) 場合によっては前記の R' で定義したような 1 個の置換基で置換されたチオール、スルフィド、スルホキシド、スルホン、チオエステル又はチオアミド、及び

d) ヒドロキシル又は R' が前記で定義したとおりであるエーテル - OR' から成る群から選択され、

R₂ は、a) ハロゲン、

b) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₆ アルキル、及び

c) R は、A) R'' は水素或いは場合によっては末端 - OR'' ' 又は - OC(O)R'' ' 部分を含む直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₆ アルキルであって、R'' ' は水素或いは直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₆ アルキルである - R''、及び

B) R'' ' は既に定義したとおりである - C(O)R'' ' から成る群から選択される - OR から成る群から選択され、

R₃ は、a) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₁₂ アルキル、

b) R^a は、末端炭素原子がフェニル基によって置換されてよい直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₂ ~ C₉ アルキルである - OR^a、及び

c) R'' ' が既に定義したとおりである直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₇ アルキル - OR'' ' から成る群から選択された化合物、及びその薬剤として許容される塩、エステル又は溶媒和化合物の使用。

【請求項 28】

R₁ は OH であり、R₂ は OH であり、R₃ は 1, 1 - ジメチルヘプチルであり、C₆ と C₁ との間に二重結合がある請求項 27 に記載の使用。

【請求項 29】

R₁ は 2 - スルファニル - 1H - イミダゾールであり、R₂ は OH であり、R₃ は 1, 1 - ジメチルヘプチルであり、C₆ と C₁ との間に二重結合がある請求項 27 に記載の使用。

【請求項 30】

R₁ はイミダゾールであり、R₂ は OH であり、R₃ は 1, 1 - ジメチルヘプチルであり、C₆ と C₁ との間に二重結合がある請求項 27 に記載の使用。

【請求項 31】

R₁ はピラゾールであり、R₂ は OH であり、R₃ は 1, 1 - ジメチルヘプチルであり、C₆ と C₁ との間に二重結合がある請求項 27 に記載の使用。

【請求項 32】

前記薬剤を経口的、非経口的、静脈内、筋肉内、皮下、経皮的、クモ膜下、経直腸又は経鼻的に投与する請求項 27 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ある種の手術、疾患又はウイルス感染、異常な分娩前後状態、ある種の薬物治療などの医療行為によって生じる認知障害を予防、緩和又は減少させるため、軽度認知障害を示す集団及び慢性神経変性疾患の危険性がある他の集団において予防的に使用するために、活性成分として向精神性のないカンナビノイドを含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

軽度認知障害 (MCI) はよく知られた疾患で、最近研究の的となっており、臨床的な関心が持たれている。最近の神経学用語によれば、MCI は以下の基準、年齢及び教養が

10

20

30

40

50

らの予測を逸脱した記憶障害があるが、一般的な認知活性及び機能活性は正常で、まだ認知症ではない患者として定義される。(Peterson R. C. 他、Arch. Neurol. 56:303、1999)。

【0003】

軽度の障害は、認知症ではより損なわれる記憶及び一般的なその他の認知領域に関する。さらに、通常の日常生活動作能力(ADL)は問題がないが、非常に複雑なADLでは微細な障害がある可能性がある。MCIはさらに、記憶喪失要素の有無に応じて、2つの亜種、MCI-記憶喪失型及びMCI-その他型に分類される。多くの研究によって、MCI、特に記憶喪失型の存在は、認知症の発症の危険状態である可能性が示されてきた。MCI患者の15%までは、対応する健康な集団の1%とは対照的に、一般的に障害が強く、アルツハイマー病(AD)を発症するという事実から、臨床医たちはMCIを治療することによって疾患に関連した脳の変質を予防し、遅延させるか、又は後退させることができる信じこんだ。

10

【0004】

レーヴィ体認知症(LWD)、パーキンソン病(PD)及び血管性認知症(VaD)などその他の神経変性疾患では、検出できないほどの認知障害が潜伏性の認知及び行動衰弱に進行し、ついには重度の認知症の発症に至る。認知障害及びその認知症への進行を防ぐためには、早期処置として移行状態にある前駆期の集団を標的とすべきであると考えられる。現在想定されている症状への治療的取り組みには、コリンエステラーゼ阻害剤、グルタミン酸作動薬、NMDA拮抗薬、AMPA修飾物質、ホルモン置換、向知性薬、抗炎症薬、抗酸化剤及びベータアミロイドカスケード阻害剤が含まれる。研究は進行中で、臨床試験の結果には議論の余地が残されている。

20

【0005】

MCIはまた、心臓血管疾患、血行動態性ショック、アテローム性動脈硬化、虚血現象、外傷性脳傷害(TBI)、脱髄性疾患、ハンチントン病(HD)、萎縮性側索硬化症(ALS)、癌、自己免疫疾患、多発硬化症(MS)、気分障害、てんかん及び慢性感染症を含めたいくつかの認知症に関係のない状態に関与する。

【0006】

ウイルス感染は、例えば認知障害(CI)に関連することが多く、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、単純疱疹ウイルス(HSV)、C型肝炎ウイルス(HCV)及びサイトメガロウイルス(CMV)は認知障害に関与する感染因子として最も頻繁に報告されている。新たにCMVと診断された患者の少なくとも20%はCIに罹患しており、この数字は疾患の進行するにつれて上昇するのみである。HIVと診断された患者の推定30%は認知変化を発症し、さらに15~20%は深在性で重度の認知症を発症する。これらのウイルス感染の世界的流行は著しく、HCV患者は約1億7千万人で、HIVに感染している人は5千万人を超え、HSVでは15~50%、CMVでは50%を上回る。控えめに見積もってもCIを発症するであろうウイルス感染者は20%で、ウイルス誘導性CIは医学界における重要な課題である。

30

【0007】

他の健康状態もCIの危険性増大に関係する。例えば、早産児又は低体重児又は胎児仮死を経験した子供では、CIを発症する危険性がある集団はさらに増大する。これらの異常な分娩前後状態のいずれかが起こる可能性は、35歳以上の女性の出産の場合又は多胎の場合に増加し、その罹患率は介助生殖技術の普及に伴って上昇している。合衆国だけでも、早産、即ち妊娠37週以前の胎児の出産、及び低体重、即ち2500グラム未満の体重の発生率は生産の約12%で、このような高い割合は、公衆衛生学上無関心ではいられない。

40

【0008】

最後に、時々、疾患ではなく治療が原因となって認知障害が引き起こされる。治療によって引き起こされるCIは、2つの部類、処置誘導又は薬剤誘導に分けられる。薬物治療が原因となるのはCI全症例の40%に及ぶと見られている。薬物治療によって引き起こ

50

される認知障害は、高齢者において主に認められるが、この集団に限定はされない。高齢の入院患者のうち薬物誘導性CIを発症するのは50%を上回るだろう。薬物誘導性認知障害関連で最もよく引き合いに出される薬剤は、麻酔薬、免疫治療で用いられるサイトカイン、化学療法で使用される薬剤、抗コリン作用薬、麻酔薬、オピオイド、三環系抗うつ薬、抗痙攣薬、抗てんかん薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、心臓治療薬、コルチコステロイド、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬及び抗生物質である。薬物誘導性CIは一般的に可逆性であるが、常に可逆性であるとは考えられず、精神状態の変化は薬物使用期間と同時に起こり、治療を停止時、又は停止後まもなくして改善が認められる。この症状を回避するために使用される方策には、投与量の減少及び薬物治療の変更が含まれるが、これらの取り組みは、特に慢性的処置が必要な場合に適用可能又は有効であるとは限らない。

10

【0009】

処置誘導性CIは、例えば、外科処置、電気ショック療法(ECT)及び照射治療の施行中に認められる。米国だけでも、60歳を超えた成人では1千万件を超える外科手術が実施されている。危険性のあるこの集団では、CIの発生率はほとんどの種類の手術の30%から50%の間で、年齢増加と明らかな相関が認められる。ECTは、制御された条件下で短い電気刺激を使用して脳性発作を誘導する医療処置である。米国では、毎年200000件を上回るこのような処置が実施されている。認知障害の程度は、電極の位置及び使用する電流の種類によって左右される。しかし、これらの変数を最適化しても、ECTを受けた患者の多く、50~80%はCIを発症し、これは少なくとも治療期間中数週間に渡って継続する。希に、CIは数カ月から数年のかなり長い期間継続する可能性がある。癌の有病率は、罹患した集団の推定約20%に上昇しており、そのうちの約半分が照射治療を受け、そのうちの30~50%が照射誘導性CIを発症する。これら3種類の例によって、認知障害の誘導因子として治療方法の重大性が強調される。

20

【0010】

よく知られた処置誘導性CIの例は、術後認知障害を罹患することが非常に多い心臓手術の最中である。心臓手術(CS)後の死亡率は、近年着実に減少しているが、脳のこのような手術の影響についての懸念はぬぐえないままである。神経学的副作用は本来、手術中の心肺バイパス(CPB)の使用が原因であったが、手術中のアテローム破片の放出、小血栓、脂質粒子、微粒子又は気体による微小塞栓によっても生じる可能性があった。脳障害の発症において役割を担う他の因子には、灌流障害、代謝の混乱及び炎症応答が含まれる。微小塞栓の数は、術後の神経心理衰退の可能性と関連していた。CS後の脳変化の危険因子には、年齢、性別、神経疾患、糖尿病、及び大動脈の石灰化が含まれる。これらの危険因子は、CSを受けた患者が現在高齢で、数多くのその他の病的状態を有する傾向があるために重要である。動脈ラインフィルター及び膜オキシジェネレーターの導入などの外科的技術の変化によって、微小塞栓及び神経心理障害両方の減少がもたらされた。それにもかかわらず、近年の研究によって、心肺バイパスを行わなくても(オフポンプ法)手術を受けた患者では認知障害を発症する危険性が有意に減少しないことが示唆された(Van Dijk D. 他、JAMA 287:1405, 2002)。したがって、術後の認知障害の問題は、オンポンプ法とオフポンプ法の両方に根強く存在し、さらなる外科的技術及び神経予防方法の研究が促されている。

30

40

【0011】

明らかな神経障害は、患者のほんの約6%にのみ生じる。患者が複合的な外科手術を受けるとこの有病率はさらに増大する。しかし、術後の認知機能の衰弱はよりさらに一般的で、90%もの心肺バイパス患者が少なくとも一時的な減退に陥る。

【0012】

さらに、CIは心臓血管系だけでなく様々な外科処置の望ましくない結果となり得る。このことは、大手術の後で認識機能障害をより起こしやすい高齢の集団では特に問題となっている。ここ数年、手術中に生じる脳虚血によってCI発症の危険性が増大する弁手術を含む心臓手術、頸動脈手術、動脈内膜切除、血管内治療、動脈瘤修復、整形手術又は補

50

綴手術などの処置を受けた患者には、予防的な神経予防薬が必要であることがしっかりと認識されるようになってきた。

【0013】

このような複雑な事態が頻繁で、重大であることを強く認識することによって、塞栓症による傷害を最小限に抑えるように現在の外科的手術の改善が促進されてきた。しかし、これらの予防法にもかかわらず、術後認知障害の発症率は依然高く、非常に危険性が高い集団における脳傷害を防ぐ新たな処置の研究が要請されている。

【0014】

認知欠如の重症度は、微小塞栓によって引き起こされる一次的な虚血及び低酸素症だけでなく、二次的な脳細胞死に左右される。微小塞栓症は、興奮性アミノ酸伝達物質、特にグルタミン酸を放出することによって引き起こされる神経炎症カスケードを誘導することが示された。グルタミン酸誘導性細胞死カスケードは、グルタミン酸受容体の活性化に関与し、そのNMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 亜種は、極めて重要な役割を担う。大量のカルシウムイオンの細胞内への流入、及び遊離ラジカル、酸化窒素(NO)、腫瘍壊死因子-アルファ(TNF-)を含めたサイトカイン及びプロスタグランジンの生成である。このような二次的傷害によって、一次的な脳傷害に加えて生じる脳傷害の全量が決定される。一次的な脳障害の範囲は、薬理的には制御することはできず、したがって二次的な脳障害の範囲を緩和し、したがって最終的な障害の範囲を最小限に抑えることに注意が払われてきた。周辺の脳組織の炎症反応の結果として生じる二次的障害は、最初の傷害から数日後に進行する可能性がある。この炎症は潜在的には生きているが、傷つけられた脳細胞に関係し、脳細胞は最後には死滅し、認知障害の重症度を増大させ得る。

【0015】

神経疾患を引き起こす一次的な神経障害は互いに異なる状態であり得るが、二次的障害は術後CIの原因と基本的に類似している可能性がある。無症状患者の遺伝学、疫学及び早期診断の進展によって、ADなどの神経変性疾患が発症する危険性が高い集団の同定が可能となる。西洋では、このような集団の10%ほどがこのような疾患を発症する可能性があるので、この集団は予防的治療の重要な標的である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

現在、術後の認知障害を防ぐ薬剤は存在しない。このような化合物は、術後の認知障害の予防、減少又は治療のためだけでなく、慢性的神経変性疾患の危険性が高い軽度認知障害を示す集団の予防的治療のためにも、治療上の関心が寄せられるだろう。したがって、本発明は、長い間医学上求められ続けてきた、認知障害及びその後遺症を処置するか、又は予防する治療手段の必要性を解決する。

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明は、活性成分として、神経保護活性と抗炎症活性の両方を備えることを特徴とする向精神性のないカンナビノイド又はその誘導体を含む認知障害を防ぐ医薬組成物に関する。本発明は、かなりの程度の精神作用活性を本質的に持っておらず、神経保護薬として、及び抗炎症薬として作用する合成又は天然のカンナビノイドの新たな用途に関する。好ましい化合物は、(3S, 4S)配置を有する⁶-テトラヒドロカンナビノール(THC)型のカンナビノイド類縁体である。現在のところ好ましいのは、HU-211としても知られているデキサナビノールの向精神性のない合成誘導体及びデキサナビノール自体である。

【0018】

3S, 4S配置を有するテトラヒドロカンナビノイドの一般構造を有する化合物は、国際出願WO01/98289に開示されている。この化合物群は、米国特許第4876276号で開示され、そこではHU-211と呼ばれた1,1-ジメチル-(3S, 4S)-7-ヒドロキシ-⁶-テトラヒドロカンナビノールの誘導体に基づいている。HU-

10

20

30

40

50

211は、その後、慣用名、デキサナビノールと命名された。これらの化合物は、望ましくないカンナビ様向精神性副作用がない、⁶-テトラヒドロカンナビノール(THC)型化合物の(3S, 4S)配置を有する本質的に純粋な立体特異的(+)エナンチオマーの誘導体及び類縁体である。これら公知の化合物は、米国特許第5284867号、第5521215号、第5538993号、第5635530号、第5932610号、第6096740号、第6331560号、第6545041号及び第6610737号で開示されたようなその他の有益な活性の中でも神経保護特性及び/又は抗炎症特性を備えていることが報告された。

【0019】

本発明者等はここで、前記公知化合物がまた、術後の認知障害、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性、新生児認知障害の状態及び神経変性疾患の発症を予防又は改善する予防投与においても効果的であることを発見した。

【0020】

本発明の組成物で活性成分として役立つ化合物は、種々の機構によって働いて、神経保護と抗炎症を併せ持つ特性をもたらすことができる。

【0021】

本発明の医薬組成物は、術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性、新生児認知障害の予防に有用であろう。

【0022】

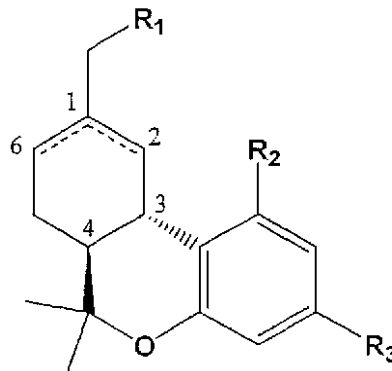
本発明の医薬組成物は、軽度認知障害に罹患した患者を含む神経変性疾患の危険性がある集団の予防的処置に有用であろう。

【0023】

したがって、本発明は、活性成分として、(3S, 4S)配置を有し、本質的に(3R, 4R)エナンチオマーを含まず、点線は場合によってはC1~C2又はC6~C1の二重結合を示す一般式(I)の化合物であって、

【化1】

一般式 I



式中、R₁は、

a) R₁は、A) 場合によっては1~3個のヘテロ原子をはさむ1~8個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖の、飽和又は不飽和炭素側鎖及び

B) 飽和又は不飽和環部分、芳香族部分或いは複素環部分(但し、前記環部分が3~20個の原子を有し、1個又は2個の環構造を含み、各環が場合によっては1~4個のヘテロ原子をはさんだ3~8個の炭素を含み、場合によってはさらに

i) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和C₁~C₆アルキル、

ii) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和C₁~C₆アルコキシ、

iii) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和C₁~C₆アルキルチオ、

iv) ハロゲン、

10

20

30

40

50

- v) カルボキシル、
 v i) アルキルが直鎖、分枝鎖又は環状で、飽和又は不飽和であることができる -
 C O₂ - C₁ - C₆ アルキル、
 v i i) ケト、
 v i i i) ニトロ、
 i x) 各環が場合によっては 1 ~ 4 個のヘテロ原子をはさむ 3 ~ 8 個の炭素を含み、前記ヘテロ原子はそれぞれ独立して N、O 及び S から成る群から選択され、各環は場合によってはさらに 1 個又は複数の前記で定義したような i) ~ v i i i) から選択された基で置換された 1 個又は 2 個の環構造を含む飽和又は不飽和環部分、或いは芳香族又は複素環部分から選択される 1 個又は複数の基で置換されている) から成る群から選択された R'、
- b) 前記の R' で定義したような少なくとも 1 個の置換基で置換されたアミン又はアミド、
 c) 場合によっては前記の R' で定義したような 1 個の置換基で置換されたチオール、スルフィド、スルホキシド、スルホン、チオエステル又はチオアミド、及び
 d) ヒドロキシル又は R' が前記で定義したとおりであるエーテル - O R' から成る群から選択され、
- R₂ は、a) ハロゲン、
 b) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₆ アルキル、及び
 c) R は、A) R'' は水素或いは場合によっては末端 - O R'' ' 又は - O C (O) R '' ' 部分を含有する直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₆ アルキルであって、R'' ' は水素或いは直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₆ アルキルである - R''、及び
 B) R'' ' は既に定義したとおりである - C (O) R'' ' から成る群から選択される - O R から成る群から選択され、
- R₃ は、a) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₁₂ アルキル、
 b) R^a は、末端炭素原子がフェニル基によって置換されてよい直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₂ ~ C₉ アルキルである - O R^a、及び
 c) R'' ' は既に定義したとおりである直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₇ アルキル - O R'' ' から成る群から選択された化合物、及びその薬剤として許容される塩、エステル又は溶媒和化合物を含む術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性、新生児認知障害を予防、緩和又は軽減するための医薬組成物を提供する。
- 【0024】
 本発明はさらに、活性成分として既に定義したような一般式 I の化合物を含む、軽度認知障害を示す危険性がある集団における神経変性疾患の発症を予防、軽減又は遅延させる医薬組成物を提供する。
- 【0025】
 該医薬組成物は、活性成分に加えて、生理学的に許容され、安定な製剤を製造するために必要な従来の薬剤として許容される担体、希釈剤及び賦形剤を含有してよい。
- 【0026】
 該医薬組成物は、経口、非経口、静脈内、筋肉内、皮下、経皮的、クモ膜下、直腸内又は経鼻的を含めた従来の任意の適切な経路によって投与することができる。
- 【0027】
 それらを必要とする個人を予防、緩和又は治療するための薬剤として使用する前に、該医薬組成物を単位投与形態に製剤することができる。選択した活性分量は、所望する治療効果、投与経路及び所望する治療期間に左右される。
- 【0028】
 本発明の他の態様は、活性成分として、既に定義したような一般式 I の化合物を含有する予防有効量及び / 又は治療有効量の医薬組成物を、それらを必要とする患者に投与することによって、術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性、新生児認知障害を予防

10

20

30

40

50

、緩和又は軽減する方法を提供する。

【0029】

本発明の他の態様は、活性成分として、既に定義したような一般式 I の化合物を含有する予防有効量及び/又は治療有効量の医薬組成物を、それらを必要とする患者に投与することによって、軽度認知障害が慢性神経変性疾患に悪化するのを予防、減少又は遅延させる方法を提供する。

【0030】

本発明の他の態様は、術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性、新生児認知障害を予防、緩和又は軽減する薬剤を製造するための薬剤を製造するための既に定義したような一般式 I の化合物の使用に関する。

10

【0031】

本発明の他の態様は、軽度認知障害が慢性神経変性疾患に悪化するのを予防、減少又は遅延させる薬剤を製造するための、既に定義したような一般式 I の化合物の使用に関する。

【0032】

本発明、特に実施例で挙げたデータの理解の一助とするために、以下の図面をここに挙げる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0033】

本発明は、外科手術、ある種の疾患又はウイルス感染、ある種の治療処置又は薬剤投与、異常な分娩前後状態を含むがそれだけに限定されない認知障害を引き超す可能性がある健康状態になった患者及び神経変性疾患を発症する危険性がある患者の予防的治療に有効な医薬組成物を提供する。有利な作用機構とは、該治療薬が併せ持つ神経予防活性及び抗炎症活性であることをここで開示する。

20

【0034】

研究及び臨床試験によって、虚血又は低酸素脳傷害の病態生理学についての知識がますます増え、虚血発作前の前処置により神経保護薬の有効性が高まることが示された。数多くの研究によって、発作と神経保護薬投与との間の期間が長くなると処置の有益性が減少することが示された。これらの発見によって、神経保護薬から最大限の利点を引き出す理想的なヒトのタイプとは、予測されたとおりの時間で脳虚血又は低酸素傷害が生じる危険性があるヒト患者であると仮定することができる。ある種の手術、特に心肺バイパス (CPB) を伴う、又は伴わない心臓手術 (CS) の最中に、患者は限定された、予め決定された時間の間に多数の脳塞栓を起こす危険性があり、しばしば虚血に関連した測定可能な認知障害を発症する。

30

【0035】

手術の他に、他の健康状態が認知障害の危険性増大に関連することが示された。この場合、ある種類の疾患、障害又はウイルス感染、或いは医療処置又は投与した薬剤によるある種の治療によって CI が引き起こされる。認知障害を引き起こす 2 次的神経傷害は、おそらく脳虚血とは異なる機構によるものであろう。

【0036】

本発明は、天然型の (3R, 4R) 配置とは対照的な分子の 3 位及び 4 位の絶対配置 (3S, 4S) を特徴とする THC 型化合物の使用に関する。(3R, 4R) 配置の天然化合物は、その他の治療上興味深い効果の利用を妨げる望ましくない向精神性「大麻」型の作用を生じる。(3S, 4S) 配置を備えた本発明の化合物は、実質的にこの望ましくない向精神性効果がなく、したがって様々な疾患及び障害の治療に使用することができる。したがって、本明細書及び以下の特許請求の範囲において、「本質的に含まない」という用語は、品質的に (3R, 4R) エナンチオマーに存在する望ましくない向精神性の効果を実質的に除去した光学的に高純度の (3S, 4S) 化合物のことである。企図する治療上役立つエナンチオマーの最小限許容される光学純度の量的基準程度は、もう一方のエナンチオマーの薬理効果によって決定される。もう一方のエナンチオマーの向精神性活性が

40

50

高ければ高いほど、より高い光学純度が必要とされる。HU-210及びHU-211はそれぞれ(3R、4R)配置及び(3S、4S)配置のエナンチオマー対で、このような状況の極端な例であり、HU-210はマリファナの主要な活性成分である天然⁹-THCよりも少なくとも100倍以上の向精神性活性のある合成カンナビノイドである(Mechoulam R. 他、Tetrahedron Asymmetry 1(5): 315~8、1990)。

【0037】

軽度認知障害を軽減又は予防し、既に軽度認知障害に罹患している患者がさらに悪化するのを防ぐ本発明の組成物の予期せぬ有用性については、これまで認められていなかった。

10

【0038】

原型となる化合物、デキサナビノールを重度の外傷性脳傷害に罹患した個人で試験した。(Knoller N. 他、Crit. Care Med. 30(3): 548~54、2002)。これらの研究の結果、デキサナビノールで治療した患者では、ガルベストンオリエンテーション記憶喪失試験(Galveston Orientation and Amnesia Test)によって評価すると、より良い神経学的効果が実現する傾向があることが認められたが、これは統計的に有意ではなかった。

【0039】

したがって、本発明者等は、これらの神経保護特性及び抗炎症特性を併せ持つ向精神性のないカンナビノイド類縁体は明白な脳傷害よりも2次的な、又は間接的な脳傷害によって生じる認知障害を予防するために役立つものと考えた。本発明では、これらの向精神性のないカンナビノイドで予備治療することによって、中枢神経系(CNS)以外の医療処置によって生じる軽度認知障害の罹患率を減少させることができるかどうかを確かめることにした。該化合物はCNSへの直接的な傷害よりも脳への二次的な傷害によって生じる認知障害を予防する優れた有益な効果を有することを、ここで初めて開示する。

20

【0040】

さらに、軽度認知障害が明白な認知障害及び慢性神経変性に悪化するのを予防する方法に本発明の組成物を使用できることを開示する。

【0041】

本発明の化合物並びに神経保護特性及び/又は抗炎症特性を含めた、既に確認されたこれらの治療活性は、米国特許第4876276号、第5284867号、第5521215号、第5538993号、第5635530号、第5932610号、第6096740号、第6331560号、第6545041号及び第6610737号に開示されている。現在好ましい化合物は、米国特許第4876276号及び第6610737号に開示されている。

30

【0042】

本明細書では、「プロドラッグ」という用語は、*in vivo*で、例えば血液中加水分解されることによって、迅速に式(I)の親化合物に変換される化合物を示す。式(I)の化合物のいくつかは、さらに薬剤として許容される塩及びエステルを形成することができる。「薬剤として許容される塩及びエステル」とは、薬剤として許容され、所望する薬理特性を備えた塩及びエステルを意味する。このような塩には、毒性を有するか、又は望ましくないということがまったくなく、アミノ酸を含む、無機酸若しくは有機酸、又は無機塩基若しくは有機塩基から得ることができる塩が含まれる。本発明はまた、式(I)の化合物及びそれらの塩の溶媒和化合物、例えば水和物を範囲内に含む。これらの医薬品形態はすべて、本発明の範囲内に含めるものとする。

40

【0043】

本明細書では、「予防的に有効な」とは、有害な副作用を回避しながら、疾患発生の危険性を予防、減少又は除去するという目的を実現する化合物の量を限定することを意味する。「治療的に有効な」という用語は、疾患をこれ以上遅延できず、患者がもはや無症状でないならば、有害な影響がなく、疾患の緩和、進行の減速又は治療を実現する化合物の

50

量を限定することを意味する。本発明の組成物は、予防にも治療にも用いられる。

【0044】

治療を目的とする「個人」又は「患者」には、該治療が有益な治療効果を発揮する疾患のいずれかに罹患したヒト又は哺乳類対象物が含まれる。

【0045】

所与の疾患を発症する最も一般的な危険因子には、遺伝的素因、関連疾患の家族歴、外科処置などの罹患しやすくする環境因子及び年齢が含まれる。疫学的研究を実施して、各種の疾患の危険因子を精密に特徴付け、予防的処置が明らかに有益である危険性の高い集団及び個人を限定する。本発明の方法は、一般集団と比べて認知障害又は神経変性疾患を発症する危険性がはっきりしているか、又は高い個人に関して使用することが好ましい。

10

【0046】

本発明の組成物で活性成分として役立つ化合物が種々の機構によって作用して、神経保護特性及び抗炎症特性をもたらすことができる。

【0047】

神経保護特性及び抗炎症特性を併せ持つために、本発明の医薬組成物は、心臓手術、弁手術、動脈内膜切除、血管内治療、動脈瘤修復、整形手術及び補綴手術を含めるがそれだけに限定しない方法で生じる可能性がある術後の認知障害の予防に有用であることをここで開示する。

【0048】

前述の治療特性のために、本発明の医薬組成物は心臓血管疾患、血行動態性ショック、アテローム性動脈硬化、虚血現象、外傷性脳傷害(TBI)、脱髄性疾患、ハンチントン病(HD)、萎縮性側索硬化症(ALS)、癌、自己免疫疾患、多発硬化症(MS)、気分障害、てんかん、慢性感染及びHCV、HIV、HSV又はCMVによるウイルス感染を含めるがそれだけに限定しない疾患で生じる可能性がある疾患誘導性認知障害の予防に有用であることをここで開示する。

20

【0049】

本発明の医薬組成物は、電気ショック療法及び照射を含めるがそれだけに限定しない方法で、及び麻酔薬、免疫治療で使用したサイトカイン、化学療法で使用した薬剤、抗コリン作用薬、薬物療法、麻薬、オピオイド、三環系抗うつ薬、抗痙攣薬、カルバマゼピン、バルプロエート、フェニトイン、フェノバルビタール及びガバペンチンなどの抗てんかん薬、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、ジゴキシン及びベータ遮断剤などの心臓治療薬、コルチコステロイド、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)、シクロピル及びAZTなどの抗ウイルス薬、抗寄生虫薬及び抗生物質を含めるがそれだけに限定しないある種の薬物の投与中又は投与後に生じる可能性がある治療誘導性認知障害の予防に有用であることをここで開示する。

30

【0050】

本発明の医薬組成物は、早産児又は低体重児又は胎児仮死を経験した子供に生じる可能性がある新生児認知障害の予防に有用であることをここで開示する。

【0051】

認知障害を罹患している患者は、一般集団よりもアルツハイマー病又は認知症などの神経疾患を発症する危険性が高いので、本発明の医薬組成物は神経変性疾患の危険性がある集団の予防的治療に有用である。この危険性は、MCI発症だけでなく、その他の素因の存在によっても評価することができる。

40

【0052】

この明細書全体を通じて、アルキル置換基は飽和又は不飽和の直鎖分枝鎖又は環状であることができ、環状のものはアルキル鎖の炭素原子の数が3個以上のときのみである。

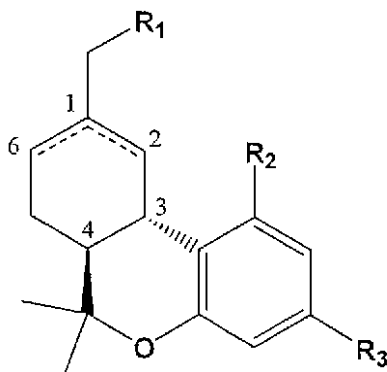
【0053】

術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性、新生児認知障害を予防、緩和又は軽減するための本発明の医薬組成物は、活性成分として、(3S, 4S)配置を有し、本質的に(3R, 4R)エナンチオマーを含まず、点線は場合によってC1~C2又はC6~

50

C 1 の二重結合を示す一般式 (I) の化合物であって、
【化 2】

一般式 I



10

式中、 R_1 は、

a) R' は、A) 場合によっては 1 ~ 3 個のヘテロ原子をはさむ 1 ~ 8 個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖の、飽和又は不飽和炭素側鎖及び

B) 飽和又は不飽和環部分、芳香族部分或いは複素環部分 (但し、前記環部分が 3 ~ 20 個の原子を有し、1 個又は 2 個の環構造を含み、各環が場合によっては 1 ~ 4 個のヘテロ原子をはさんだ 3 ~ 8 個の炭素を含み、場合によってはさらに

20

i) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

ii) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

iii) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、

iv) ハロゲン、

v) カルボキシル、

vi) アルキルが直鎖、分枝鎖又は環状で、飽和又は不飽和であることができる $-CO_2 - C_1 - C_6$ アルキル、

vii) ケト、

30

viii) ニトロ、

ix) 各環が場合によっては 1 ~ 4 個のヘテロ原子をはさむ 3 ~ 8 個の炭素を含み、場合によってはさらに 1 個又は複数の前記で定義したような i) ~ viii) から選択された基で置換された 1 個又は 2 個の環構造を含む飽和又は不飽和環部分、或いは芳香族又は複素環部分から選択される 1 個又は複数の基で置換されている) から成る群から選択された R' 、

b) 前記の R' で定義したような少なくとも 1 個の置換基で置換されたアミン又はアミド、

c) 場合によっては前記の R' で定義したような 1 個の置換基で置換されたチオール、スルフィド、スルホキシド、スルホン、チオエステル又はチオアミド、及び

40

d) ヒドロキシル又は R' が前記で定義したとおりであるエーテル $-OR'$ から成る群から選択され、

R_2 は、a) ハロゲン、

b) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び

c) R は、A) R'' は水素或いは場合によっては末端 $-OR''$ ' 又は $-OC(O)R''$ ' 部分を含有する直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 R'' ' は水素或いは直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルである $-R''$ '、

B) R'' ' は既に定義したとおりである $-C(O)R''$ ' から成る群から選択される $-OR$ から成る群から選択され、

50

R₃ は、a) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₁₂ アルキル、
 b) R^a が、末端炭素原子がフェニル基によって置換されてよい直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₂ ~ C₉ アルキルである -OR^a、及び
 c) R^{''} が既に定義したとおりである直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₇ アルキル -OR^{''} から成る群から選択される化合物、及びその薬剤として許容される塩、エステル又は溶媒和化合物を含む。

【0054】

現在好ましい実施形態では、活性成分として、R₁ はOHであり、R₂ はOHであり、R₃ は1,1-ジメチルヘプチルであり、C6とC1との間に二重結合がある一般式Iの化合物を含む術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性、新生児認知障害を予防、緩和又は軽減するための医薬組成物をここで開示する。前記医薬組成物の化合物は以後H
 U-211と称し、デキサナビノールとしても公知である。

10

【0055】

現在好ましい他の実施形態では、活性成分として、R₁ は2-スルファニル-1H-イミダゾールであり、R₂ はOHであり、R₃ は1,1-ジメチルヘプチルであり、C6とC1との間に二重結合がある一般式Iの化合物を含む術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性、新生児認知障害を予防、緩和又は軽減するための医薬組成物をここで開示する。前記医薬組成物の化合物は以後、PRS-211、092と称する。

【0056】

現在好ましい他の実施形態では、活性成分として、R₁ はイミダゾールであり、R₂ はOHであり、R₃ は1,1-ジメチルヘプチルであり、C6とC1との間に二重結合がある一般式Iの化合物を含む術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性、新生児認知障害を予防、緩和又は軽減するための医薬組成物をここで開示する。前記医薬組成物の化合物は以後、PRS-211、095と称する。

20

【0057】

現在好ましい他の実施形態では、活性成分として、R₁ はピラゾールであり、R₂ はOHであり、R₃ は1,1-ジメチルヘプチルであり、C6とC1との間に二重結合がある一般式Iの化合物を含む術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性、新生児認知障害を予防、緩和又は軽減するための医薬組成物をここで開示する。前記医薬組成物の化合物は以後、PRS-211、220と称する。

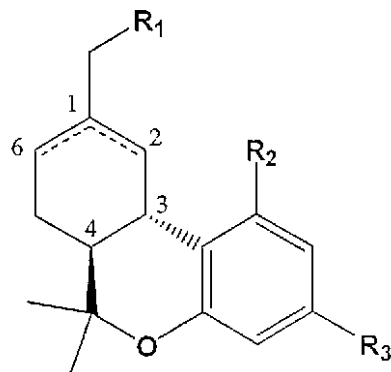
30

【0058】

軽度認知障害が慢性神経変性疾患に悪化するのを予防、減少又は遅延させるための本発明の医薬組成物は、活性成分として、(3S,4S)配置を有し、本質的に(3R,4R)エナンチオマーを含まず、点線は場合によってC1~C2又はC6~C1の二重結合を示す一般式(I)の化合物であって、

【化3】

一般式 I



40

式中、R₁ は、

50

a) A) 場合によっては 1 ~ 3 個のヘテロ原子をはさむ 1 ~ 8 個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖の、飽和又は不飽和炭素側鎖及び

B) 飽和又は不飽和環部分、芳香族部分或いは複素環部分 (但し、前記環部分が 3 ~ 20 個の原子を有し、1 個又は 2 個の環構造を含み、各環が場合によっては 1 ~ 4 個のヘテロ原子をはさんだ 3 ~ 8 個の炭素を含み、場合によってはさらに

i) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

ii) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

iii) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、

iv) ハロゲン、

v) カルボキシル、

vi) アルキルが直鎖、分枝鎖又は環状で、飽和又は不飽和であることができる - $CO_2 - C_1 - C_6$ アルキル、

vii) ケト、

viii) ニトロ、

ix) 各環が場合によっては 1 ~ 4 個のヘテロ原子をはさむ 3 ~ 8 個の炭素を含み、場合によってはさらに 1 個又は複数の前記で定義したような i) ~ viii) から選択された基で置換されている 1 個又は 2 個の環構造を含む飽和又は不飽和環部分、或いは芳香族又は複素環部分から選択される 1 個又は複数の基で置換されている) から成る群から選択された R' 、

b) 前記の R' で定義したような少なくとも 1 個の置換基で置換されたアミン又はアミド、

c) 場合によっては前記の R' で定義したような 1 個の置換基で置換されたチオール、スルフィド、スルホキシド、スルホン、チオエステル又はチオアミド、及び

d) ヒドロキシル又は R' が前記で定義したとおりであるエーテル - OR' から成る群から選択され、

R_2 は、a) ハロゲン、

b) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び

c) R は、A) R'' は水素或いは場合によっては末端 - OR'' ' 又は - $OC(O)R''$ ' 部分を含む直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 R'' ' は水素或いは直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルである - R'' 、

B) R'' ' は既に定義したとおりである - $C(O)R''$ ' から成る群から選択される - OR から成る群から選択され、

R_3 は、a) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、

b) R^a が、末端炭素原子がフェニル基によって置換されてよい直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_2 \sim C_9$ アルキルである - OR^a 、及び

c) R'' ' が既に定義したとおりである直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_7$ アルキル - OR'' ' から成る群から選択される化合物、及びその薬剤として許容される塩、エステル又は溶媒和化合物を含む。

【0059】

現在好ましい他の実施形態では、活性成分として、 R_1 は OH であり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1 - ジメチルヘプチルであり、 C_6 と C_1 との間に二重結合がある一般式 I の化合物を含む軽度認知障害が慢性神経変性疾患に悪化するのを予防、減少又は遅延させるための医薬組成物をここで開示する。前記医薬組成物の化合物は以後 $HU - 211$ と称し、デキサナビノールとしても公知である。

【0060】

現在好ましい他の実施形態では、活性成分として、 R_1 は 2 - スルファニル - 1 H - イミダゾールであり、 R_2 は OH であり、 R_3 は 1, 1 - ジメチルヘプチルであり、 C_6 と C_1 との間に二重結合がある一般式 I の化合物を含む軽度認知障害が慢性神経変性疾患に悪化するのを予防、減少又は遅延させるための医薬組成物をここで開示する。前記医薬組

10

20

30

40

50

成物の化合物は以後、PRS-211、092と称する。

【0061】

現在好ましい他の実施形態では、活性成分として、 R_1 はイミダゾールであり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1,1-ジメチルヘプチルであり、C6とC1との間に二重結合がある一般式Iの化合物を含む、軽度認知障害が慢性神経変性疾患に悪化するのを予防、減少又は遅延させるための医薬組成物をここで開示する。前記医薬組成物の化合物は以後、PRS-211、095と称する。

【0062】

現在好ましい他の実施形態では、活性成分として、 R_1 はピラゾールであり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1,1-ジメチルヘプチルであり、C6とC1との間に二重結合がある一般式Iの化合物を含む、軽度認知障害が慢性神経変性疾患に悪化するのを予防、減少又は遅延させるための医薬組成物をここで開示する。前記医薬組成物の化合物は以後、PRS-211、220と称する。

【0063】

特に関心のある特定の医薬組成物は、活性成分として、米国特許第4876276号ではデキサナビノールとしても知られているHU-211、米国特許第6610737号では、PRS-211092、PRS-211095、PRS-211220として既に開示された式Iの化合物を含む。

【0064】

該医薬組成物は、活性成分に加えて、生理学的に許容され、安定な製剤を製造するために必要な従来の薬剤として許容される担体、希釈剤及び賦形剤を含有する。本発明のいくつかの化合物は、性質が疎水性で、log P値で表されるオクタノール/水分配係数の高さによって示されるように、高い親油性のために水には実際上不溶性で、許容される剤形を調製するための製剤方法を使用する。本発明の化合物の治療上有効で、便利な投与を可能にすることが、本発明の必要不可欠な部分である。

【0065】

水溶性化合物の場合は、標準的な製剤法を使用する。錠剤、丸剤、カプセル、ソフトカプセルなどの経口投与用固形組成物は、活性成分と、薬剤として許容される希釈剤としてコーンスターチ、乳糖、スクロース、マンニトール、ソルビトール、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、シクロデキストリン、デキストラン、グリセロール、ポリグリコシル化グリセリド、トコフェリルコハク酸ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリエトキシ化ヒマシ油、非イオン界面活性剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸ニカルシウム及びゴムを混合することによって調製することができる。錠剤又は丸剤は、コーティングするか、そうでなければ微結晶性セルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などのセルロース誘導体などの当業界で公知の薬剤として許容される材料と混合して、作用を延長させたり、持続放出させたりする剤形を製造することができる。その他の固形組成物は、直腸投与用に座剤として製剤することができる。液体剤形は、経口投与用又は注射用に調製することができる、この用語には、皮下、経皮、静脈内、クモ膜下及びその他の非経口投与経路が含まれるが、それだけに限定されない。液体組成物には、懸濁剤としてのシクロデキストリン、食用油を含む風味付けエマルジョン、トリグリセリド及びリン脂質、並びにエリキシル剤及び類似の医薬用賦形剤が含まれるがそれだけに限定されない、有機補助溶媒、水性又は油性懸濁液を含む、又は含まない水性溶液が含まれる。さらに、本発明の化合物は、経鼻投与などのためのエアロゾルとして調製することができる。本発明の局所用医薬組成物は、プロピレングリコール、リン脂質、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、ポリソルベート、界面活性剤、ハイドロゲル、ワセリン又は当業界で公知のその他の賦形剤を含めるがそれだけに限定されない薬剤として許容される賦形剤と共に水性液剤、ローション、ジェル、クリーム、軟膏、エマルジョン又は接着フィルムとして製剤することができる。

【0066】

薬剤として使用する前に、該医薬組成物は一般的に単回投与形態にする。ヒトに対する活性用量は、一般的に1日に1～4回の投与計画で体重1kg当たり0.05mgから約50mgの範囲である。好ましい用量範囲は、体重1kg当たり0.1mgから約20mgである。しかし、当業者であれば、投与量は治療する疾患、その重症度、投与方法及び頻度、患者の年齢、体重、性別及び健康状態、禁忌などにしたがって、主治医によって決定されるであろうことは明らかである。化合物を全身的にではなく局所的に投与する場合、緊急治療よりも予防又は慢性治療の場合、投与量は一般的に少なくなる。

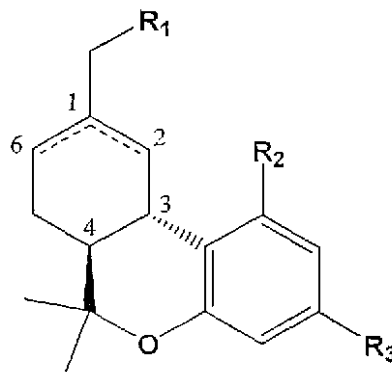
【0067】

本発明の他の態様は、活性成分として、(3S, 4S)配置を有し、本質的に(3R, 4R)エナンチオマーを含まず、点線は場合によってC1～C2又はC6～C1の二重結合を示す一般式(I)の化合物であって、

10

【化4】

一般式 I



20

式中、R₁は、

a) R'は、A)場合によっては1～3個のヘテロ原子をはさむ1～8個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖の、飽和又は不飽和炭素側鎖及び

B)飽和又は不飽和環部分、芳香族部分或いは複素環部分(但し、前記環部分が3～20個の原子を有し、1個又は2個の環構造を含み、各環が場合によっては1～4個のヘテロ原子をはさんだ3～8個の炭素を含み、場合によってはさらに

30

i)直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和C₁～C₆アルキル、

ii)直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和C₁～C₆アルコキシ、

iii)直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和C₁～C₆アルキルチオ、

iv)ハロゲン、

v)カルボキシル、

vi)アルキルが直鎖、分枝鎖又は環状で、飽和又は不飽和であることができる-

CO₂-C₁-C₆アルキル、

vii)ケト、

40

viii)ニトロ、

ix)各環が場合によっては1～4個のヘテロ原子をはさむ3～8個の炭素を含み、各環が場合によってはさらに1個又は複数の前記で定義したようなi)～viii)から選択された基で置換された1個又は2個の環構造を含む飽和又は不飽和環部分、或いは芳香族又は複素環部分から選択される1個又は複数の基で置換されている)から成る群から選択されたR'、

b)前記のR'で定義したような少なくとも1個の置換基で置換されたアミン又はアミド、

c)場合によっては前記のR'で定義したような1個の置換基で置換されたチオール、スルフィド、スルホキシド、スルホン、チオエステル又はチオアミド、及び

50

d) ヒドロキシル又は R' が前記で定義したとおりであるエーテル - OR' から成る群から選択され、

R₂ は、a) ハロゲン、

b) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₆ アルキル、及び

c) R は、A) R'' は水素或いは場合によっては末端 - OR'' 又は - OC(O)R'' 部分を含有する直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₆ アルキルであって、R'' は水素或いは直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₆ アルキルである - R''、

B) R'' は既に定義したとおりである - C(O)R'' から成る群から選択される - OR から成る群から選択され、

R₃ は、a) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₁₂ アルキル、

b) R^a が、末端炭素原子がフェニル基によって置換されてよい直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₂ ~ C₉ アルキルである - OR^a、及び

c) R'' が既に定義したとおりである直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 C₁ ~ C₇ アルキル - OR'' から成る群から選択される化合物、及びその薬剤として許容される塩、エステル又は溶媒和化合物を含有する予防有効量及び/又は治療有効量の医薬組成物を投与することによって、術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性、新生児認知障害を予防、緩和又は軽減する方法を提供する。

【0068】

現在好ましい実施形態では、活性成分として、R₁ は OH であり、R₂ は OH であり、R₃ は 1, 1 - ジメチルヘプチルであり、C₆ と C₁ との間に二重結合がある一般式 I の化合物を含む予防有効量及び/又は治療有効量の医薬組成物を投与することによって、患者における術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性、新生児認知障害を予防、緩和又は軽減する方法をここで開示する。

【0069】

現在好ましい他の実施形態では、活性成分として、R₁ は 2 - スルファニル - 1 H - イミダゾールであり、R₂ は OH であり、R₃ は 1, 1 - ジメチルヘプチルであり、C₆ と C₁ との間に二重結合がある一般式 I の化合物を含む予防有効量及び/又は治療有効量の医薬組成物を投与することによって、患者における術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性、新生児認知障害を予防、緩和又は軽減する方法をここで開示する。

【0070】

現在好ましい他の実施形態では、活性成分として、R₁ はイミダゾールであり、R₂ は OH であり、R₃ は 1, 1 - ジメチルヘプチルであり、C₆ と C₁ との間に二重結合がある一般式 I の化合物を含む予防有効量及び/又は治療有効量の医薬組成物を投与することによって、患者における術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性、新生児認知障害を予防、緩和又は軽減する方法をここで開示する。

【0071】

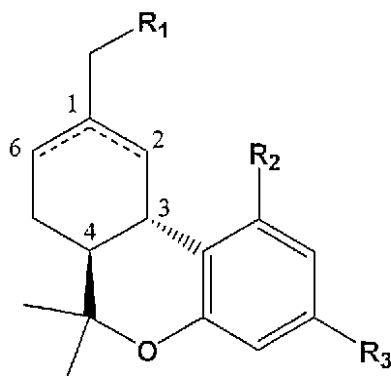
現在好ましい他の実施形態では、活性成分として、R₁ はピラゾールであり、R₂ は OH であり、R₃ は 1, 1 - ジメチルヘプチルであり、C₆ と C₁ との間に二重結合がある一般式 I の化合物を含む予防有効量及び/又は治療有効量の医薬組成物を投与することによって、患者における術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性、新生児認知障害を予防、緩和又は軽減する方法をここで開示する。

【0072】

本発明の他の態様は、活性成分として、(3S, 4S) 配置を有し、本質的に (3R, 4R) エナンチオマーを含まず、点線は場合によって C₁ ~ C₂ 又は C₆ ~ C₁ の二重結合を示す一般式 (I) の化合物であって、

【化5】

一般式 I



10

式中、 R_1 は、

a) R' は、A) 場合によっては 1 ~ 3 個のヘテロ原子をはさむ 1 ~ 8 個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖の、飽和又は不飽和炭素側鎖及び

B) 飽和又は不飽和環部分、芳香族部分或いは複素環部分(但し、前記環部分が 3 ~ 20 個の原子を有し、1 個又は 2 個の環構造を含み、各環が場合によっては 1 ~ 4 個のヘテロ原子をはさんだ 3 ~ 8 個の炭素を含み、場合によってはさらに

20

i) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

ii) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

iii) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、

iv) ハロゲン、

v) カルボキシル、

vi) アルキルが直鎖、分枝鎖又は環状で、飽和又は不飽和であることができる $-CO_2 - C_1 - C_6$ アルキル、

vii) ケト、

viii) ニトロ、

30

ix) 各環が場合によっては 1 ~ 4 個のヘテロ原子をはさむ 3 ~ 8 個の炭素を含み、各環が場合によってはさらに 1 個又は複数の前記で定義したような i) ~ viii) から選択された基で置換された 1 個又は 2 個の環構造を含む飽和又は不飽和環部分、或いは芳香族又は複素環部分から選択される 1 個又は複数の基で置換されている) から成る群から選択された R' 、

b) 前記の R' で定義したような少なくとも 1 個の置換基で置換されたアミン又はアミド、

c) 場合によっては前記の R' で定義したような 1 個の置換基で置換されたチオール、スルフィド、スルホキシド、スルホン、チオエステル又はチオアミド、及び

d) ヒドロキシル又は R' が前記で定義したとおりであるエーテル $-OR'$ から成る群から選択され、

40

R_2 は、a) ハロゲン、

b) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び

c) R は、A) R'' は水素或いは場合によっては末端 $-OR''$ ' 又は $-OC(O)R''$ ' 部分を含む直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルであって、 R'' ' は水素或いは直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_6$ アルキルである $-R''$ '、

B) R'' ' は既に定義したとおりである $-OC(O)R''$ ' から成る群から選択される $-OR$ から成る群から選択され、

R_3 は、a) 直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、

50

b) R^a が、末端炭素原子がフェニル基によって置換されてよい直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_2 \sim C_9$ アルキルである - OR^a 、及び

c) R''' が既に定義したとおりである直鎖、分枝鎖又は環状の、飽和又は不飽和 $C_1 \sim C_7$ アルキル - OR''' から成る群から選択される化合物、及びその薬剤として許容される塩、エステル又は溶媒和化合物を含有する、予防有効量及び/又は治療有効量の医薬組成物を投与することによって、患者の軽度認知障害が慢性神経変性疾患に悪化するのを予防、減少又は遅延させる方法を提供する。

【0073】

現在好ましい実施形態では、活性成分として、 R_1 はOHであり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルであり、C6とC1との間に二重結合がある一般式Iの化合物を含む予防有効量及び/又は治療有効量の医薬組成物を投与することによって、軽度認知障害が慢性神経変性疾患に悪化するのを予防、減少又は遅延させる方法をここで開示する。

10

【0074】

現在好ましい他の実施形態では、活性成分として、 R_1 は2-スルファニル-1H-イミダゾールであり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルであり、C6とC1との間に二重結合がある一般式Iの化合物を含む予防有効量及び/又は治療有効量の医薬組成物を投与することによって、軽度認知障害が慢性神経変性疾患に悪化するのを予防、減少又は遅延させる方法をここで開示する。

【0075】

現在好ましい他の実施形態では、活性成分として、 R_1 はイミダゾールであり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルであり、C6とC1との間に二重結合がある一般式Iの化合物を含む予防有効量及び/又は治療有効量の医薬組成物を投与することによって、軽度認知障害が慢性神経変性疾患に悪化するのを予防、減少又は遅延させる方法をここで開示する。

20

【0076】

現在好ましい他の実施形態では、活性成分として、 R_1 はピラゾールであり、 R_2 はOHであり、 R_3 は1, 1-ジメチルヘプチルであり、C6とC1との間に二重結合がある一般式Iの化合物を含む予防有効量及び/又は治療有効量の医薬組成物を投与することによって、軽度認知障害が慢性神経変性疾患に悪化するのを予防、減少又は遅延させる方法をここで開示する。

30

【0077】

本発明の他の態様は、術後、疾患誘導性、ウイルス誘導性、治療誘導性、新生児認知障害を予防、緩和又は軽減する薬剤を製造するための、既に定義したような一般式Iの化合物の使用に関する。

【0078】

本発明の他の態様は、軽度認知障害が慢性神経変性疾患に悪化するのを予防、減少又は遅延させる薬剤を製造するための、既に定義したような一般式Iの化合物の使用に関する。

【0079】

本発明の本質は、非限定的なものとする以下の実施例においてより完全に理解されるだろう。

40

実施例

【実施例1】

【0080】

ラットにおける高用量CREMOPHOREL(登録商標)エタノールの単回注射後のデキサメタゾンによる神経予防

この研究の目的は、スプラーグドローリー(Sprague Dawley)ラットに高用量CREMOPHOREL(登録商標)エタノールを1回静脈内投与した後に、デキサメタゾンが脳の脳梁膨大部後方及び帯状回新皮質領域におけるニューロンの空胞化及

50

び細胞死を予防する能力を特徴付けることであった。齧歯類では、ニューロンの空洞化及び細胞死はNMDA拮抗薬の通常検出される副作用であることが既に報告されている(Olney J. W. 他、Science 244:1360~2、1989)。投与に使用した有機補助溶媒はまた、NMDA拮抗薬がなくても同様の障害を誘導する可能性があることをここで開示する。

【0081】

本明細書で示したように、デキサメタゾン(登録商標)エタノールによって誘導された神経壊死から動物を予防する能力によってさらに、神経保護薬としての潜在力が高まる。このモデルにおいて肯定的な結果が得られたことは、ヒト臨床上において該試験化合物には神経保護活性があることが示唆される。神経壊死障害のこのモデルは、例えば、患者が手術中において神経への血液供給を損なわせる可能性がある微小血栓の危険に面している場合、病巣となる脳傷害及びその後の認知障害のモデルとして役立つことをここで初めて開示する。この研究は、良好な非臨床試験の実施の基準に準拠して実施した。

10

【0082】

実験準備

スプライングドレーラット(体重140~250g、Charles River Laboratory、MI、USA)を12時間:12時間の明暗サイクルの制御した環境条件下で維持して、餌及び水は自由に与えた。動物は、試験1日目の前に少なくとも7日間順化させた。以下の処理群、生理食塩水(陰性対照)、CREMOPHOREL(登録商標)エタノール(70:30w/w、それぞれ0.5%w/vdl - トコフェロール及び0.01%w/vエドト酸、媒体を追加)及びデキサメタゾン50mg/kgに動物を無作為に割り当てた。いずれの群も、投与量は10ml/kgで、動物の外側尾静脈に静脈内大量注射によって投与処置した。CREMOPHOREL(登録商標)エタノール及びデキサメタゾン50mg/mlを注射前に生理食塩水で1:10に希釈した。5mg/kgの用量で投与量5ml/kgのMK-801を陽性対照として使用し、媒体は生理食塩水であった。このMK-801の用量及び投与経路は、ラットでニューロンの空洞化を引き起こすことが既に示されている。

20

【0083】

各処理群は雄6匹及び雌6匹から構成され、最初に性別の影響を評価するために別々に分析した。死亡又は瀕死の所見を含めた臨床所見を試験前、1日1回、変化が認められたときは1日2回記録した。体重は、試験前及び試験1日目の投与前に記録した。各群の性別毎に、それぞれの時点、投与後4時間及び12時間並びに投与後1日目、3日目及び7日目について動物6匹ずつ死体解剖を行った。予め決定した時点で動物の腹腔内にペントバルビタールナトリウム100mg/kgを注射し深麻酔を行って人道的に安楽死させた。

30

【0084】

死体解剖

すべての動物について、体全体を、ヘパリン化生理食塩水で約1分間、続いて10%中性緩衝ホルマリンを使用して約8分から10分間灌流した。頭蓋冠をはずし、頭蓋腔内に脳を入れたままにした。(頭蓋腔に脳が入った)頭部又は(10%中性緩衝ホルマリンでその場に24時間放置しただけで取り出した)脳を、さらに病理分析用に処理するまで10%中性緩衝ホルマリン中に保存した。

40

【0085】

組織病理学

すべての動物の脳を各時点で以下のように処理して評価した。4時間目及び12時間目に動物の脳を取り出し、ラット脳トリミングマトリックスを使用して薄片を作り、後部帯状回(脳の脳梁膨大部後方領域)を含めた2種類の冠状切片を作製した。切片すべてをグリコールメタクリレートに包埋し、約2ミクロンに切断し、ヘマトキシリン及びエオジンで染色した。投与後1日目、3日目及び7日目に動物の脳を取り出し、切断して後部帯状

50

回及び伸長した脳梁吻から基底神経節までの脳を包含する3種類の冠状切片を作製した。これらの部分をパラフィンに包埋して、約5～8ミクロンの厚さで2枚薄片を切断し、1枚はヘマトキシリン及びエオジンで染色し、もう1枚は選択的に死滅した神経細胞を染色するFluoro-Jade Bで染色した。このスライドを盲検法により顕微鏡で観察した。統計学的分析は実施しなかった。

【0086】

デキサメタゾンによる神経の巣状壊死を予防する

まず、高用量デキサメタゾンの単回投与、即ちラットにおいてまず得られた一応の結果である最大耐量を表す50mg/kgを使用した本研究は、薬物動態から換算してヒトにおける最大用量を何倍も超えているという事実を示すことは重要である。同様に、媒体の量はヒトにおける臨床用量を著しく超えている。

10

【0087】

生理食塩水対照群では、動物に何ら有害な臨床的所見は示されなかった。予測どおり、MK-801で処理した動物では、投与後1日目に、運動失調、振戦及び虚脱を含めた臨床徴候が現れた。媒体又はデキサメタゾンで処理した動物では、投与後1日目に認識不可能な範囲の虚脱及び活性低下が現れた。この効果は一時的で、おそらく高用量のCREMOPHOREL(登録商標)エタノールと関係している。動物はすべて、屠殺するまで生存した。

【0088】

試験物質、陽性対照又は媒体対照に関連することがはっきりとした肉眼的病変はなかった。顕微鏡検査では、生理食塩水で処理した動物では帯状回のニューロン空胞及びその他のいかなる顕微鏡的病変の証拠は得られなかった。帯状回の皮質層3及び4における錐体ニューロンへのMK-801の周知の効果を確かめ(投与後4時間から12時間では空胞化が生じ、その後投与後1日目から7日目で神経壊死が生じる)、それによって研究計画及び実施を有効とした。この研究で使用した高用量のCREMOPHOREL(登録商標)エタノールは、脳皮質の様々な部分に巣状の壊死を引き起こすことが発見された。これらの巣状の壊死領域には、空胞化した神経網によって様々に取り囲まれた壊死ニューロンが含まれていた。これら巣状壊死領域の病理の基礎となる機構は分かっていないが、盲検によってスライドを分析した組織病理学者は、媒体処理群の結果から塞栓症の病理が示唆されることに気づいた。したがって、本来公知のNMDA拮抗薬MK-801と比較してデキサメタゾンの安全性を確認することを目的とした本発明によって、予期しないことにラット脳の微小塞栓モデルがもたらされた。既に記載したように、微小塞栓はある種の手術を受けた患者における認知障害の原因となることが疑われる。

20

30

【0089】

驚いたことに、デキサメタゾン処理群では壊死病巣はあまり広がっていなかったが、特徴は媒体対照群で示されたのと類似していた。雌雄両方の全切片の組織病理学的結果を表1に示す。

【0090】

【表 1】

表 1： 投与後予め決定した時点での処理群当たりの空胞および壊死病巣の平均数。

処理	空胞の平均数		壊死病巣の平均数		
	4時間	12時間	1日目	3日目	7日目
生理食塩水	無	無	無	無	1
MK-801	>21	>17	5	>18	>16
媒体	無	無	>27	>22	> 7
デキサメタゾン	無	無	0.5	0.6	> 3

10

【0091】

表 1 に示したように、デキサメタゾンは NMDA 拮抗薬 MK - 801 よりもずっと安全で、MK - 801 よりも 10 倍高い絶対用量でも投与後最初の 12 時間は空胞が形成されなかった。これらの結果から、デキサメタゾンは神経保護効果を生じるように企図した前記用量を遙かに上回る用量でも有害な副作用を回避するだけでなく、媒体対照によって誘導された障害を取り除くのに予想外に有効であることが示された。

20

【0092】

本研究を高用量 (650 mg / kg) の CREMOPHOR EL (登録商標) によって引き起こされた微小塞栓のモデルとして考えると、デキサメタゾン 50 mg / kg では、壊死病巣の数の有意な減少によって測定されるように、特に少なくとも投与後最初の 3 日間では劇的で今まで知られていなかった種類の神経保護効果があることが示された。したがって、デキサメタゾン処理群で認められた残存する壊死は、媒体によるもので、デキサメタゾンによるものではなかった。

30

【0093】

媒体又はデキサメタゾン処理動物で認められた病巣は、MK - 801 又は生理食塩水処理対照で認められた病巣と異なっていた。帯状回に神経病巣を示す動物の数で表した結果を表 2 に示した。この表を作成するために、動物で得られた結果は雌雄一緒にした。

【0094】

【表 2】

表 2： 投与後予め決定した時点での処理群当たりの壊死病巣を有する動物数。

処理	1日目	3日目	7日目
生理食塩水	0/12	0/12	0/12
MK-801	8/12	11/12	8/12
媒体	2/12	1/12	0/12
デキサメタゾン	0/12	0/12	0/12

40

【0095】

50

表 2 に示したように、非常に多くの MK - 801 処理動物で示された帯状回ニューロンの壊死は、デキサメタゾン処理動物のいずれにおいても示されなかった。デキサメタゾンは、認知機能に關与し得る脳領域の 1 つ、帯状回における壊死病巣の発生を完全に予防した。文献における同様の研究報告によると、化合物で処理したラットでは、MK - 801 で処理した動物とは反対に、認知評価のためのモリス型水迷路モデルにおいて、正常動物のような帯状回皮質におけるニューロンの空胞化の副作用がないことが示された。

【0096】

多重梗塞性認知症の患者では、CT スキャンによって調べた帯状回皮質における脳血流の減少と Jacobs ミニメンタルスケール認知検査で得られた評点の低さとの間には相関があった。同様に、アルツハイマー病の患者において、記憶障害と関係がある一時的及び空間見当識障害をミニメンタルステート検査 (MMSE) で評価したところ、帯状回におけるグルコース代謝低下と有意な相関があることを見いだした。したがって、帯状回における様々な種類の障害又は異常な生理学的変数は認知障害と関係があり、この脳領域における壊死病巣を予防するデキサメタゾンの能力は認知障害に対して予防効果を有するものと期待される。

【実施例 2】

【0097】

ラットにおける 4 血管閉塞 (4VO)

このモデルを使用して、手術前に投与したデキサメタゾン又は関連化合物の神経保護剤として作用する能力を調べた。ラット脳への血液供給は 2 本の椎骨動脈及び 2 本の総頸動脈を介して行われる。4 本の動脈すべてを一時的に閉塞すると、ヒトにおける心停止中に生じるような全体的な虚血が引き起こされる。全体的虚血は、MCI で認められる状態と類似した短期の記憶欠落、海馬の CA1 領域における錐体細胞を含めた選択的なニューロンの欠失を含めた神経欠損を引き起こす。化合物がこのモデルの神経欠損を減少させ、ニューロン存続を増加させる能力によって、心停止に関連した脳障害を予防する可能性が示唆され、手術、例えば心肺バイパスを行った、又はバイパスを行わない心臓手術によって引き起こされる虚血障害及び MCI が予測されるものと考えられる。4 血管閉塞 (4VO) ラットモデルは、比較的生成が容易で、再現性が良好であることが示されている。一次的な虚血は、いくつかの特定の高易損性ニューロン集団に不可逆的な損傷の原因となる。

【0098】

実験準備

雄のスプライングドローラーラット (体重 180 ~ 400 g、AniLab、イスラエル) を N₂ O₇₀% 及び O₂ 30% に混合した 4% ハロタンで麻酔を誘導し、1% ハロタンで維持した。Pursinelli 他の方法 (Pulsinelli W. A. 他、Stroke 10: 267、1979) にしたがって、2 段階処置で動物に 4 血管閉塞を行った。第 1 日目に、椎骨動脈を閉塞した。頭蓋後頭骨後部の脊髄上部において、皮膚を正中線切開した。C1 椎骨が単離されるまで筋を離開した。翼状孔の位置を確認し、翼状孔を介して椎骨動脈を閉塞した。筋及び皮膚を 2 層にて閉鎖した。同日、中央頸部正中線切開術により総頸動脈 (CCA) を単離した。緩い縫合糸材料をその周囲に巻き付け、皮膚を閉鎖した。

【0099】

第 2 日目に、動物に軽度のエーテル麻酔を施した。皮膚を開放し、動脈クリップを用いて CCA を 20 分間閉塞した。この研究における 2 つの段階の間、動物は一晩中絶食させたが、水は自由に与えた。立ち直り反射の損失は、ラットの 4VO モデルにおいて、重度の前脳虚血を確認するための主たる基準である。したがって、この徴候を示さない動物は、この試験から除外した。

【0100】

試験化合物デキサメタゾンを最小量の無水エタノールに溶解し、この溶液をヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリン (HPCD) 粉末に滴加した。エタノールは留去し

10

20

30

40

50

て(45 で1時間)、水を添加して、45% HPCD(溶液体積当たりの重量)に溶かしたデキサメタゾン2 mg/mlの溶液を作製し、攪拌、超音波及び濾過によって混合した。試験化合物又は媒体対照(45% HPCD)をCCA閉塞開始前15分に4 ml/kgの投与量で静脈内投与した。各処理群を無作為に割り当てた少なくとも10匹の動物から構成された。

【0101】

この研究には以下の対照群、両椎骨動脈の閉塞を行ったが総頸動脈の閉塞は行わなかった「擬似処置」動物、椎骨動脈及び総頸動脈両方の閉塞を行ったがまったく処理を行わなかった「未処理」動物、椎骨動脈及び総頸動脈両方の閉塞を行い、CCA閉塞前に媒体のみで15分間処理した「媒体」動物を含めた。体温(直腸温度)は、操作中37 ~ 38

10

に維持した。

【0102】

行動学的/神経学的結果の評価

予め決定した時点、椎骨閉塞前、CCA閉塞後5時間、次いでCCA閉塞後1日目、2日目及び3日目に動物の一般的臨床徴候をモニターした。体重は基準点及び各追跡点において記録した。表3に挙げた基準にしたがって神経学的評点を採点した。

【0103】

【表3】

表3: 神経学的評点。

20

試験	正常評点	正常の合計	不足分
鉄棒における平衡	足1本につき1点	4	0
把握反射	足1本につき1点	4	0
傾倒時の頸部立ち直り	片側につき1点	2	0
伸臥時の立ち直り	1	1	0
自発的運動性	2	2	1(爪先歩行) 又は0(歩行欠損)
前肢屈曲欠損	1	1	0(有)
胸郭ねじり欠損	1	1	0(有)
下垂症なし	1	1	0(有)

30

40

【0104】

総合的な神経学的評点は各動物の全試験結果を合計することによって算出し、正常動物から得られる最大評点は16点であった。次に、平均総評点並びに標準誤差を各処理群について算出した。様々な処理群の間の差は、ANOVA、その後ポストホッククラスカル-ウォリス検定を使用して統計学的に分析した。p < 0.05の値は統計学的に有意ではないと見なした。

【0105】

操作した非処理動物及び媒体のみで処理した動物は同様に、閉塞後5時間で神経学的評

50

点が約5点と急激な下降を示し、翌日部分的に回復して、神経学的評点の平均は約13点で安定し、さらに改善する有意な傾向は見られなかった。閉塞後72時間では、媒体処理群では擬似処置動物と比較して神経学的評点の35%の下降を示した。偽処置動物はこの研究中安定して総合的な神経学的評点の最大値16点に近くを示した。デキサメタゾン（HU-211）8mg/kgで処理した動物は、閉塞後5時間して神経学的評点が約4点と少し減少したが、72時間以内に擬似処置動物のレベルまで完全に回復した。閉塞後48時間では、デキサメタゾン処理群は既に偽処置操作群と統計学的な違いはなかった。閉塞開始後24時間から、デキサメタゾン処理動物は媒体処理動物又は操作未処理動物よりも神経学的評点は有意に良好であった。

【0106】

10

組織病理学的結果

CCA閉塞後2週間して、動物にペントバルビタールナトリウム100mg/kgを腹腔内注射して安楽死させた。動物は、PBS(pH7.4)に溶かしたヘパリン化4%ホルムアルデヒド溶液で経心臓灌流した。次に脳を取り出し、同溶液で保存してから組織学的評価を行うために準備した。海馬回領域の冠状断面を調製し、厚さ7μmのパラフィン切片を切断し、ヘマトキシリン及びエオジンで染色した。海馬のCA1領域の垂領域、内側、中心及び外側を調べた。正常で健康な錐体細胞を各側0.4mmに沿って計数し、各領域について両側を合計した。したがって、各動物の各垂領域について、0.8mm当たりの総生細胞を記録した。

【0107】

20

統計学的分析

データはまず平均±標準誤差で表し、関連のあるときは必ず正規化した。様々な処理群の間の差は、ANOVA、その後ポストホックフィッシャー検定を使用して統計学的に分析した。p<0.05の値は統計学的に有意であると見なした。

【実施例3】

【0108】

4VO後の認知障害の評価

CCA閉塞後1週間して、モリス型水迷路法を使用して認知障害を測定した。この試験を遂行する動物の能力によってその学習能力及び記憶能力を予測することができる。直径150cm、高さ74cmの金属製の円形プールに25ℓの水を高さ54cmまで満たした。水面下2cmのところに直径2cmの台を置いた。このプールを(実質的に)表面積の等しい4区分に分け、任意に北、南、東及び西座標と名付けた。台は、南西の4分円の中心のプールの縁から25cmに配置した。泳ぐ経路は、コンピュータに連結したビデオカメラ(View Point、フランス)によってモニターした。もし、ラットが60秒以内に隠れた台を見つけることができなかつたら、30秒間台の上に置いた。隠れた台を見つけた動物は、30秒間台上に放置した。

30

【0109】

4VO後1週間して9回連続試験で動物を試験し、学習能力は隠れた台を発見するまでに動物が泳ぐのに要した時間量として測定した。各試験は1分間実施し、試験の間隔は5分間とした。1日後、つまり閉塞後8日目に、記憶を評価するために再度動物の試験を行った。

40

【0110】

この研究では、それぞれ少なくとも8匹の動物を用いた3群で試験を行った。1)擬似処置動物、2)CCA閉塞前に15分間HPCD媒体で処理した動物、3)CCA閉塞前に15分間デキサメタゾン8mg/kgで処理した動物で、実施例2で既に説明したように準備し、静脈内注射を行った。

【0111】

各処理群の台の位置確認までに費やした平均待ち時間(秒)は、連続試験3回分の平均として計算した。この結果は動物の学習能力を表しており、図1Aに示す。最初に、一般的なパターンは古典的な学習曲線を示し、一連の各試験を行った後で動物はより速く課題

50

をこなすことができたので、この研究は認められた。最初の6回の試験では、デキサメタゾン処理動物は媒体処理動物と同様に学習した。しかし、最後の3回の試験では、デキサメタゾン処理動物は媒体対照群よりも台の位置確認までの平均時間が42%少なく、強い学習優位性を示した。

【0112】

様々な動物群の記憶を評価した閉塞後8日目実施の試験結果を図1Bに示す。この図から、デキサメタゾン処理動物は学習能力が改善されただけでなく、台の位置確認までの平均時間が22%近く少なく、媒体処理動物よりも記憶がよくなっていることが明らかである。4VOモデルで引き起こされた虚血の重症度にもかかわらず、デキサメタゾン8mg/kgで処理した動物の行動は擬似処置動物と同様であるが、わずかに良好であったが、この違いは統計学的には有意ではなかった。学習及び記憶を測定した10回の試験を平均すると、擬似処置動物では隠れた台の位置確認に34.8秒を要し、一方デキサメタゾン処理動物が同様の課題をこなす平均は30.8秒で4秒少なかった。これらの結果によって、デキサメタゾンを手術前に投与したときの認知障害の予防効果が強く支持された。

10

【実施例4】

【0113】

ラットにおける微小塞栓注射

この研究の目的は、手術後CIを発症する患者で観察される生理学的状態を再現することである。CIを引き起こす方法の基礎となる最初の段階は、脳循環に微小塞栓を入れることであると考えられる。このモデルでは、小さな血液凝塊の懸濁液を注射することによって動物に塞栓を起こし、定量的に測定することができる行動欠損を誘導することである。或いは、微小虚血塞は、直径約100 μ mのプラスチックビーズを注射することによって得ることができる。

20

【0114】

実験の準備

雄のスプレーグドローラット(体重200~300g、Harlan、イスラエル)をN₂O70%及びO₂30%に混合した4%ハロタンで麻酔し、1%ハロタンで維持した。塞栓誘発方法はLapchak他(Lapchak P. A. 他、Stroke 33:1411、2002)に従う。動物を麻酔し、1本の頸動脈の分岐を曝露し、外頸動脈を分岐の遠位で結紮する。次に、カテーテルを総頸動脈に逆行的に挿入し、しっかりと結紮する。遠位端が動物の首の外側に接近するようにカテーテル周囲の切開部を閉鎖する。このカテーテルにヘパリン化生理食塩水を満たし、注射キャップで栓をする。動物は、覚醒して正常に行動するように、麻酔から最小限3時間で回復させる。

30

【0115】

小さな凝血塊を調製するために、ドナーラットから採血して、37℃で凝固させた。0.1%牛血清アルブミンを含有するPBS溶液にこの凝血塊を再懸濁し、ポリトロン(設定6、3秒)で断片化した。この断片を連続濾過によって100 μ m²までの大きさにして、脳の海馬領域障害を引き起こす予め決定したml当たり粒子重量でPBSに再懸濁する。動脈内注射時には、凝結塊粒子を迅速にカテーテルから注射し、シリンジ及びカテーテル系には生理食塩水5mlを流した。

40

【0116】

陽性対照を含めた試験化合物はまずCREMOPHOREL(登録商標)エタノール(それぞれ70:30w/w)に溶解し、滅菌生理食塩水でさらに1:20に希釈して適切な用量にした。試験化合物又は媒体対照は、塞栓形成15分前に5ml/kgの投与量で静脈内投与する。各処理群は、無作為に割り当てた少なくとも8匹の動物から構成される。

【0117】

この研究には以下の対照群、カテーテル挿入の外科的処置を行ったが生理食塩水のみを投与した「擬似処置」動物、微小塞栓を注射したがまったく処理を行わなかった「未処理

50

」動物、微小塞栓を注射し、塞栓形成15分前に媒体のみで処理した「媒体」動物を含めた。体温（直腸温度）は、操作中37～38に維持した。

【0118】

行動学的／神経学的結果の評価

動物の空間学習能力及び記憶能力は実施例3で既に説明したようにモリス型水迷路系で評価する。

【0119】

組織病理学的結果

海馬領域の生錐体細胞の数は既に説明したように決定する。

【0120】

統計学的分析

データはまず平均±標準誤差で表し、関連があれば必ず正規化した。様々な処理群の間の差は、ANOVA、その後ポストホックフィッシャー検定を使用して統計学的に分析した。p<0.05の値は統計学的に有意と見なした。

【実施例5】

【0121】

臨床試験プロトコール

この研究の目的は、術後認知障害の発症率及び重症度に対する好ましい化合物の1つの効果を調べることである。選択的冠状動脈バイパス手術(CABS)を受け、術後CIを発症する危険性が著しい患者に臨床試験を実施する。CABSを受けた患者200人について、この前向きプラセボ対照無作為化二重盲検比較第IIa相試験で、デキサメタゾン

10

20

【0122】

緊急性のないCABSと語学熟練を受け、言語に習熟した年齢60歳以上の採用基準に合致した患者がこの研究には適格である。採用時に患者は神経障害、精神疾患、薬物乱用、認知症に罹患していたり、他の試験を受けていたりしてはならない。

【0123】

インフォームドコンセントに署名し、採用基準を満たした患者に無作為に1:1の比でデキサメタゾン(150mg)又はプラセボ(媒体のみ)を投与する。デキサメタゾンは、d1-トコフェロール0.5%w/v及びエデト酸0.01%w/vを補給したCREMOPHOREL(登録商標)エタノール(70:30w/w)を含む媒体に入れて与える。デキサメタゾン及びプラセボは生理食塩水で希釈して、投与剤形を形成する。薬剤は最初の胸郭切開開始の間、速い滴下速度の静脈内注入又はペリスタポンプを用いて15分間かけて投与した。被験薬剤を投与する15分前に、患者にH1及びH2遮断薬の混合物を静脈内投与して、媒体のCREMOPHOREL(登録商標)成分に対して起こり得る過敏反応を予防した。

30

【0124】

この試験の主要な効果指標は、術前の基準線と比較した、手術後6週間及び3カ月の術後CI発症率の減少である。患者を一連のコンピュータによる神経生理学試験で試験して、以下の変数、注意力、作動記憶の速度及び質、二次エピソード記憶及び注意持続の質を調べる。主要効果は、基準線から6週間及び3カ月までの注意力要素試験評点の平均変化評点を多重回帰分析することによって分析する。

40

【0125】

さらに、NIH指針に従って患者に神経学的評価評点(NAS)を導く臨床神経試験を行う。病院不安及び鬱病尺度(HADS、Zigmond A.S.他、Acta Psychiatrica Scand. 67:361、1983の改変法)、生活の質の評価(QOL、Flanagan変法(Flanagan J.C.、Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 63:56~9、1982)及びBuckhardtの改変法(Burckhardt C.S

50

．他、Research in Nursing and Health 12、347～54、1989)及びミニメンタルステート検査(MMSE、Folstein M. F. 他、J. Psychiatr. Res. 12:196～8、1975の改変法)を含めた一連の質問表を試行し、第2の指標として考察する。これらの変数を外科処置前後の様々な回診時に使用して、2種類の治療群の二次効果を比較した。二次効果は、測定した変数それぞれについて多重回帰分析で分析する。

【0126】

有害事象の発生率を比較することによって安全性を評価し、2群間の身体系、重症度、もしあるならば必然的な脱落及び処置との関係に応じて分類する。2群間の有害事象発生率の比較は、フィッシャーの正確確立検定を使用して実施する。臨床検査(血液化学、血液学、尿検査)並びに心臓血管機能(心拍数、平均動脈血圧及び心電図)を考慮する。2群間の平均変化評点は、適切であればt検定又はウィルコクソン-マン-ホイットニー検定を使用して比較する。

10

【0127】

この試験は、イスラエルの3カ所の医療施設で2003年8月から実施し、47人の患者を採用した。

【0128】

本発明は、例示のみのために提示した様々な特定の実施形態について説明したが、このように特定に開示した実施形態を限定的に考えてはならない。当業者であれば、本明細書の出願者等の開示に基づいて、その他多くのこのような実施形態を考えつくであろうが、出願人等は添付の特許請求の範囲で定義した本発明の精神及び範囲によってのみ制約すべきであることを提案する。

20

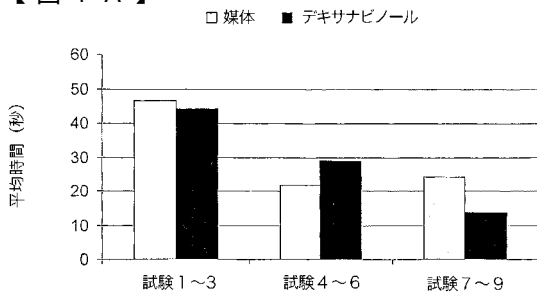
【図面の簡単な説明】

【0129】

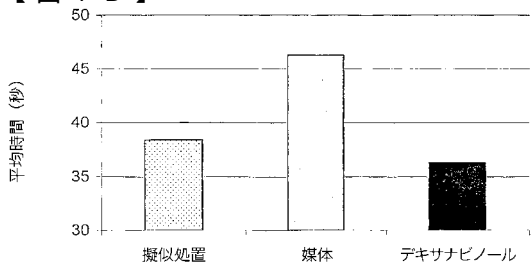
【図1A】4血管閉塞法を行った動物で、術前投与したデキササピノールの学習能力に対する効果をモリス型水迷路モデルで測定して示した図である。

【図1B】4血管閉塞法を行った動物で、術前投与したデキササピノールの記憶に対する効果をモリス型水迷路モデルで測定して示した図である。

【 図 1 A 】



【 図 1 B 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL03/00735	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/35, 31/66, 48/00, 31/352, 31/496 US CL : 514/454, 75, 44, 236.8, 314, 325, 382, 455 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) U.S. : 514/454, 75, 44, 236.8, 314, 325, 382, 455 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 practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
X	Database BIOSIS, Accession Number 1995:209964, SHOAMI et al. Long-Term Effects of HU-211, a Novel Non-Competitive NMDA Antagonist, on Motor and Memory Functions After Closed Head Injury in Rat. Brain Research. 1995, Vol. 674, No. 1, pages 55-62, see abstract.	1-3, 7, 9, 11-12, 16-19, 23, 25, 27-28, 32 ----- 4-6, 8, 10, 13-15, 20-22, 24, 26, 29-31	
X	WO 95/20958 A1 (RAMOT UNIVERSITY AUTHORITY FOR APPLIED RESEARCH AND INDUSTRIAL DEVELOPMENT LTD.) 10 August 1995 (10.08.1995), entire reference.	1-9, 11-32 ----- 10	
X	US 6,096,740 A (MECHOULAM et al) 01 August 2000 (01.08.2000), entire reference.	17-32	
Y		1-16	
Y	US 5,284,867 A (KLOGG) 08 February 1994 (08.02.1994), entire reference.	1-32	
Y	US 6,211,230 B1 (FILBERT et al) 03 April 2001 (03.04.2001), entire reference.	1-32	
<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	"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
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 04 March 2004 (04.03.2004)		Date of mailing of the international search report 29 MAR 2004	
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. (703) 305-3230		Authorized official Clinton Ostrup Telephone No. (703) 308-1235	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IL03/00735

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

Databases Searched: EAST, REG, BIOBUSINESS, BIOSIS, BIOTECHNO, CA, CANCERLIT, CAPLUS, CASREACT, CBNB, CHEMCATS, CIN, CSCHEM, DDFU, DRUGU, EMBASE, MEDLINE, PHAR, PROMT, SYNTHLINE, TOXCENTER, USPAT2, USPATFULL

Search Terms: hu211, hu-211, dexanabinol, cognition, learning, memory, cognitive, learn, mermorization, kindler, garzon, fink

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
 C 0 7 D 405/06 (2006.01) C 0 7 D 405/06

(81) 指定国 AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, NL, 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 キンドラー、セス
 イスラエル国、テルアヴィヴ、アヴラハム ボイヤー ストリート 5

(72) 発明者 ガルゾン、アーロン
 イスラエル国、レホヴォト、ハハガナ ストリート 23

(72) 発明者 フィンク、ジョージ
 イスラエル国、テルアヴィヴ、レヴィ エスコル ストリート 78

F ターム (参考) 4C062 HH10

4C063 AA01 BB03 CC79 DD22 DD25 EE01

4C086 AA01 AA02 BA08 BC36 BC38 GA02 GA07 MA01 MA04 MA52

MA55 MA59 MA60 MA63 MA66 NA14 ZA02 ZA15