(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2012-508768
(P2012-508768A)
(43)公表日　平成24年4月12日(2012.4.12)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	112Z	4B024
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 471/04	CSP	4C065
A61P 25/00	(2006.01)	C07D 471/04	114A	4C084
A61P 29/00	(2006.01)	A61P 43/00	111	4C086
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 25/00		4H045

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 165 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2011-536520 (P2011-536520)
(86)(22)出願日　平成21年11月13日 (2009.11.13)
(85)翻訳文提出日　平成23年7月8日 (2011.7.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2009/064404
(87)国際公開番号　WO2010/057006
(87)国際公開日　平成22年5月20日 (2010.5.20)
(31)優先権主張番号　61/114,303
(32)優先日　平成20年11月13日 (2008.11.13)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/231,434
(32)優先日　平成21年8月5日 (2009.8.5)
(33)優先権主張国　米国 (US)

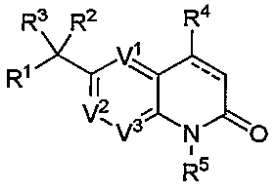
(71)出願人　511116063
リンク・メディスン・コーポレーション
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２，ケンブリッジ，ファースト・ストリート　１６１
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100080137
弁理士　千葉　昭男
(74)代理人　100096013
弁理士　富田　博行
(74)代理人　100135415
弁理士　中濱　明子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】アザキノリノン誘導体及びその使用

(57)【要約】
本発明は、アザキノリノン誘導体、及び被験者又は患者のタンパク症に伴う疾病、疾患、又は症状の発症を治療或いは予防するための方法を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の式Ｉ：
【化１】



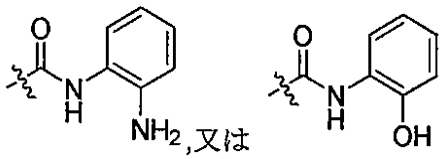
Ｉ

［式中：
以下の式：
【化２】

は、単結合又は二重結合であり；
それぞれの$Ｖ^{1}$、$Ｖ^{2}$、及び$Ｖ^{3}$は、独立にＣＨ又はＮであり、ここにおいて、$Ｖ^{1}$、$Ｖ^{2}$、及び$Ｖ^{3}$の少なくとも一つは、Ｎであり；
$Ｒ^{1}$は、フェニル、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１－４個の異種原子を有する５－６員の単環式ヘテロアリール環、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する８－１０員の二環式環であり、そしてここにおいて、$Ｒ^{1}$は、－$（Ｒ^{ｗ}）_{ｊ}$で所望により置換されていてもよく、ここにおいて、ｊは０－５であり；
それぞれの$Ｒ^{ｗ}$は、－Ｒ、ハロゲン、－ＯＲ、－ＣＮ、－$ＮＯ_{2}$、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－$ＳＯ_{2}Ｒ'$、－$ＳＯ_{2}Ｎ（Ｒ'）_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－$ＣＯ_{2}Ｒ$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）$Ｎ（Ｒ'）_{2}$、－Ｃ（Ｏ）$Ｎ（Ｒ'）_{2}$、－$ＮＲ'Ｃ（Ｏ）Ｒ$、－$ＮＲ'Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ'）_{2}$、－$ＮＲ'ＳＯ_{2}Ｒ$、－$Ｎ（Ｒ'）_{2}$、－$Ｃ（Ｒ）_{3}$、又は－$Ｓｉ（Ｒ）_{3}$から独立に選択され；
それぞれのＲは、独立に水素、重水素、或いは$Ｃ_{1-12}$脂肪族、フェニル、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１－４個の異種原子を有する５－６員の単環式ヘテロアリール環、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する８－１０員の二環式アリール環から選択される、所望により置換されていてもよい基であるか、或いはここにおいて：
同一窒素上の二つのＲは、一緒に選択されて、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される１－３個の異種原子を有する、５－６員の飽和の、部分的に飽和の、又は芳香族の環を形成し；
それぞれのＲ'は、Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－$ＣＯ_{2}Ｒ$－、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、及び－$ＳＯ_{2}Ｒ$から独立に選択され；
$Ｒ^{2}$は、－Ｒ、ハロゲン、－ＯＲ、－ＣＮ、－$ＮＯ_{2}$、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－$ＳＯ_{2}Ｒ$、－$ＳＯ_{2}Ｎ（Ｒ'）_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－$ＣＯ_{2}Ｒ$、－$Ｃ（Ｒ）_{2}ＣＯ_{2}Ｒ$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）$Ｎ（Ｒ'）_{2}$、－Ｃ（Ｏ）$Ｎ（Ｒ'）_{2}$、－$ＮＲ'Ｃ（Ｏ）Ｒ$、－$ＮＲ'Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ'）_{2}$、－$ＮＲ'ＳＯ_{2}Ｒ$、－$Ｎ（Ｒ'）_{2}$、－$Ｃ（Ｒ）_{3}$、－$Ｓｉ（Ｒ）_{3}$、－$ＯＰＯ_{3}Ｈ_{2}$、－$ＯＣＨ_{2}ＯＰＯ_{3}Ｈ_{2}$、又は－$ＯＣＨ_{2}ＯＣ（Ｏ）（ＣＨ_{2}）_{k}ＣＨ_{3}$であり、ここにおいて、ｋは０－１２であり；
$Ｒ^{3}$は、フェニル、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１－４個の異種原子を有する５－６員の単環式ヘテロアリール環、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する８－１０員の二環式環であり、ここにおいて、$Ｒ^{3}$は、－$（Ｒ^{ｘ}）_{ｍ}$で所望により置換されていてもよく、ここにおいて、ｍは０－５であり：
或いは

R^3は、－（CH_2）$_p$$R^z$－であり、ここにおいて、$R^z$は、Ｎ－ヒドロキシ尿素、－$CO_2$Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、－ＮＨＣＨＯ、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_2ＳＨ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨNH_2、ＮＨＣ（Ｏ）CH_2Ｂｒ、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_2ＳＡｃ、又は－ＮＨＣ（Ｏ）CH_2ＯＨ、以下の式：

【化３】



から選択され、そしてここにおいて、ｐは０－５であり；

それぞれのR^xは、－Ｒ、ハロゲン、－ＯＲ、－ＣＮ、－NO_2、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－SO_2Ｒ、－SO_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＲ’SO_2Ｒ、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｃ（Ｒ）$_3$、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$、又は所望により置換されていてもよいベンジル基から独立に選択され；

R^4は、フェニル、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１－４個の異種原子を有する５－６員の単環式ヘテロアリール環、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する８－１０員の二環式環であり、そしてここにおいて、R^4は、－（R^y）$_n$で所望により置換されていてもよく、ここにおいて、ｎは０－４であり；

それぞれのR^yは、－Ｒ、ハロゲン、－ＯＲ、－ＣＮ、－NO_2、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－SO_2Ｒ、－SO_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＲ’SO_2Ｒ、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｃ（Ｒ）$_3$、又は－Ｓｉ（Ｒ）$_3$から独立に選択され；そして

R^5はＲ’である］

の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

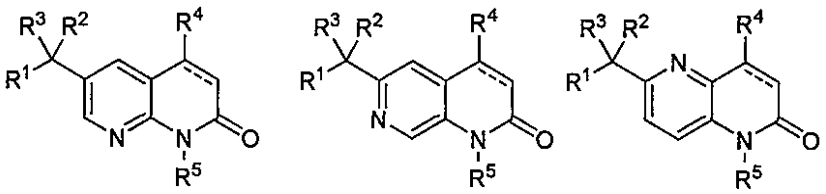
【請求項２】

V^3が、Ｎである、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

以下の式Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、又はＩ－ｃ：

【化４】



I-a **I-b** **I-c**

のいずれか一つの、請求項１に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項４】

以下の式：

【化５】

が、二重結合である、請求項１－３のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項５】

R^1が、フェニルであり、そしてここにおいて、R^1は、０－５個の－R^wで所望によ

り置換されていてもよい、請求項１－４のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項６】

Ｒ^{3}が、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される１－３個の異種原子を有する５員の単環式ヘテロアリール環である、請求項１－５のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

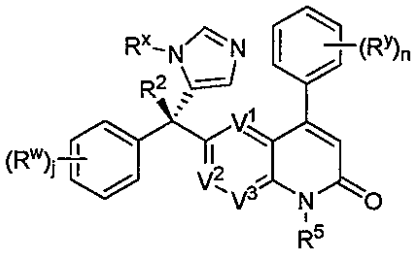
【請求項７】

Ｒ^{4}が、０－３個のＲ^{y}基で置換されたフェニルである、請求項１－６のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

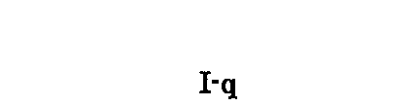
【請求項８】

以下の式Ｉ－ｑ：

【化６】



I-q



I-r

の、請求項１に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項９】

少なくとも一つのＲ^{w}基が、Ｒ、ハロゲン、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、及び－Ｃ（Ｒ）$_{3}$からなる群から選択される、請求項１－８のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項１０】

Ｒ^{2}が、－ＯＲ、ハロゲン、及び－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$からなる群から選択される、請求項１－９のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項１１】

少なくとも一つのＲ^{x}基が、メチル、エチル、プロピル、及びブチルから独立に選択される、請求項１－１０のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項１２】

少なくとも一つのＲ^{y}基が、ハロゲン、アセチレン、及び－ＯＲから独立に選択される、請求項１－１１のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

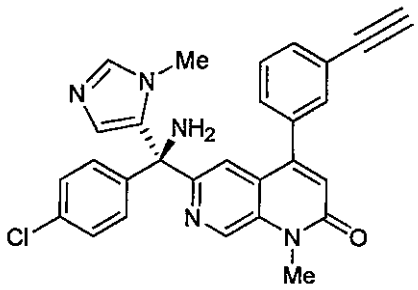
【請求項１３】

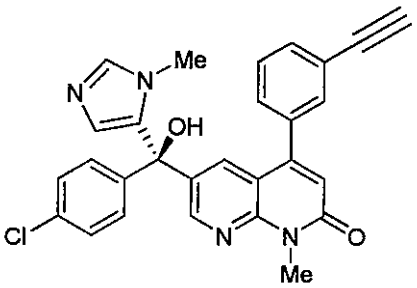
Ｒ^{5}が、非環式Ｃ$_{1-12}$脂肪族分子である、請求項１－１２のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

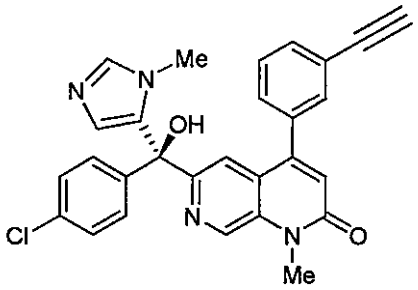
【請求項１４】

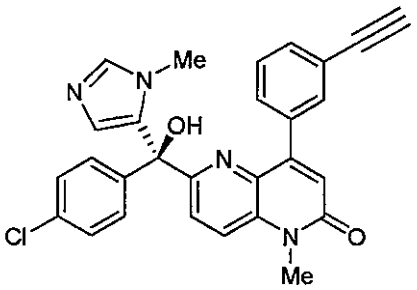
以下の構造：

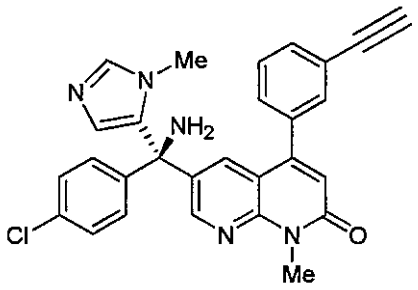
【化７】

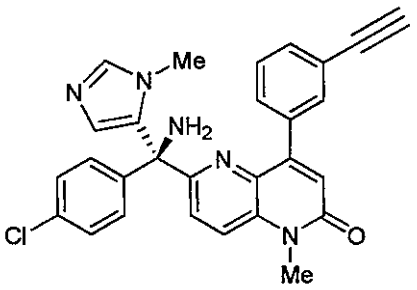




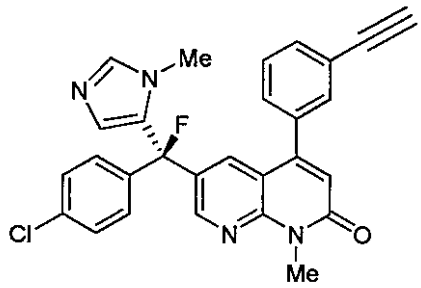


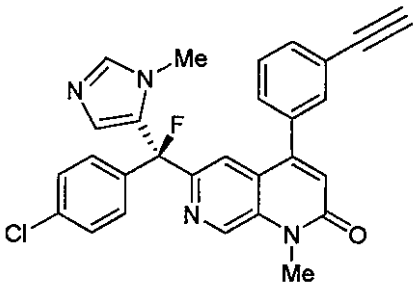


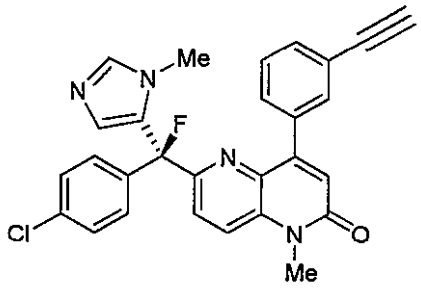


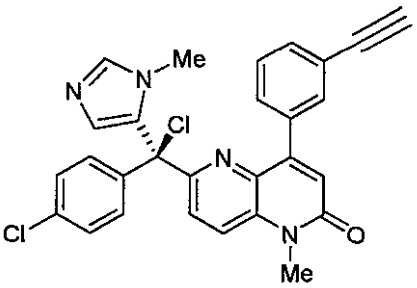


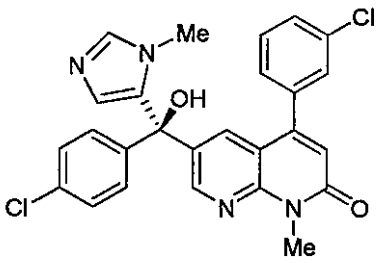
【化８】

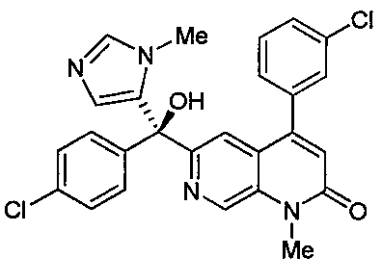


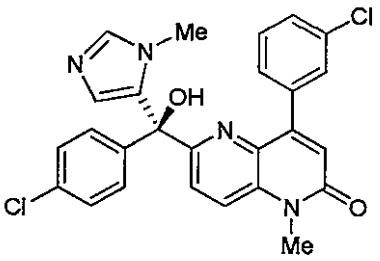


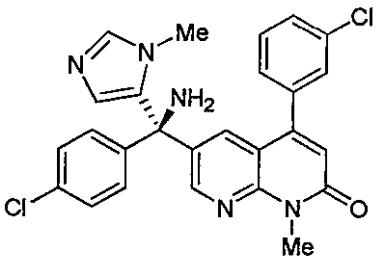


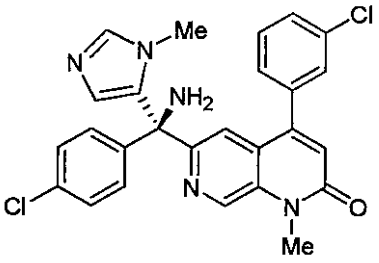


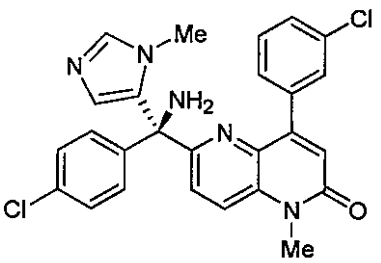




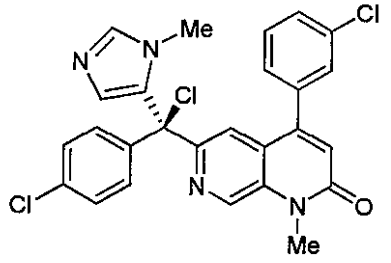


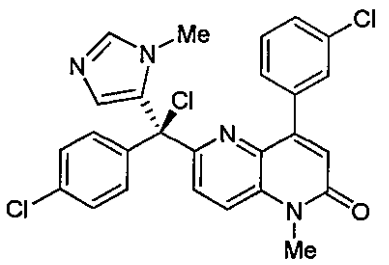


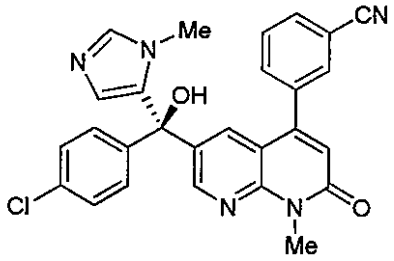


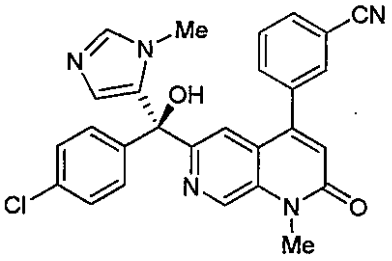


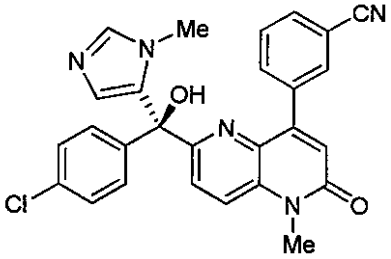
【化９】

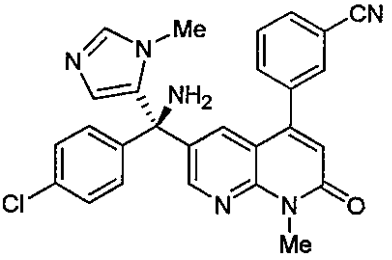


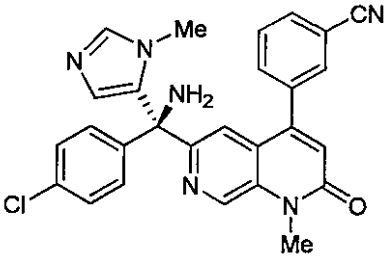


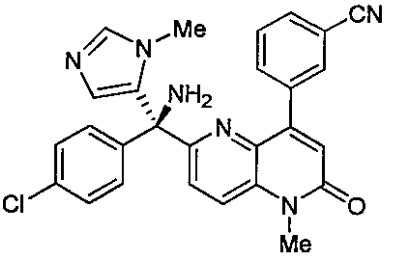


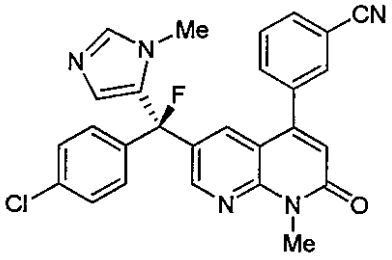


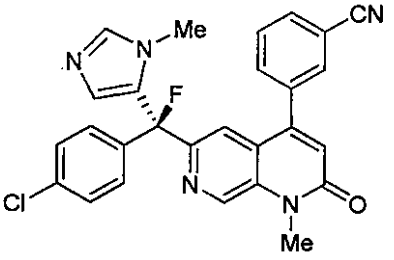


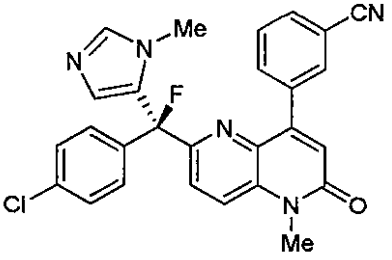


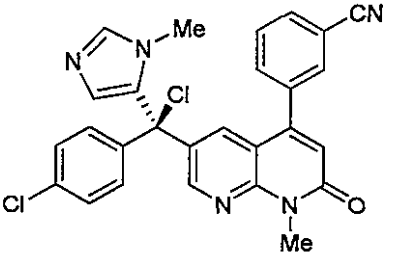




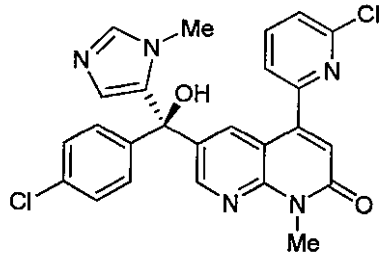


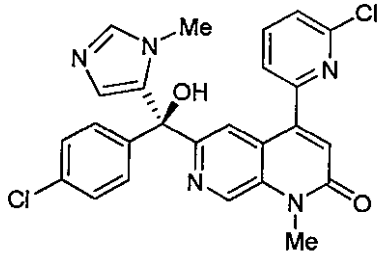


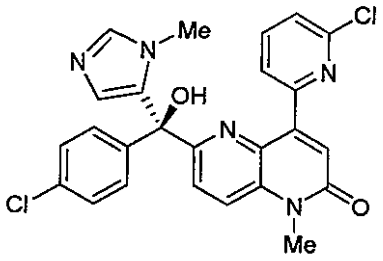


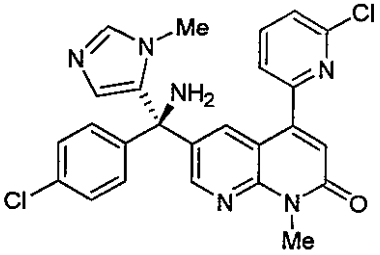


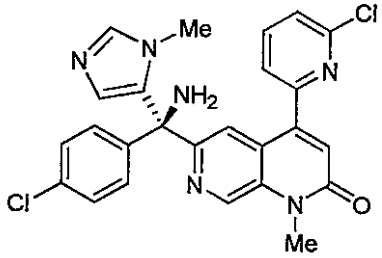
【化１０】

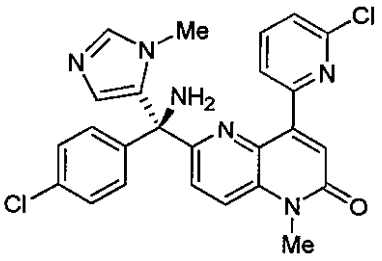


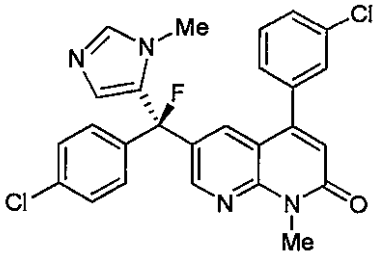


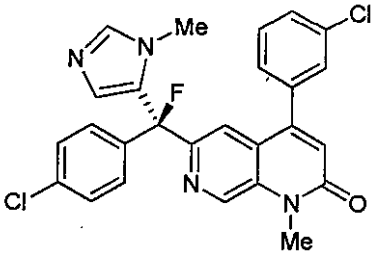


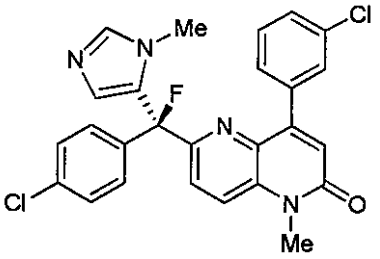


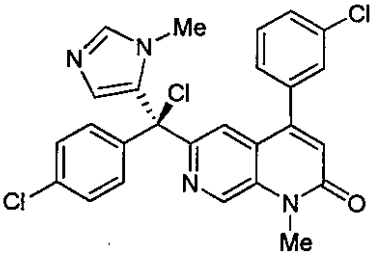


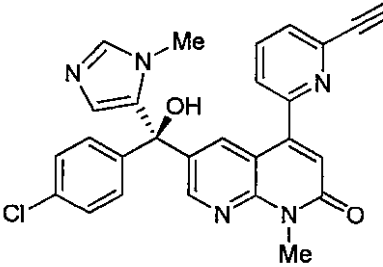


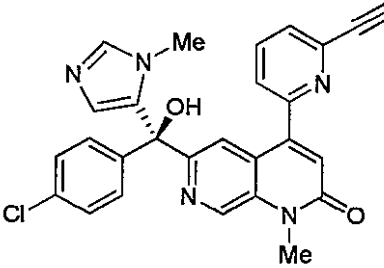




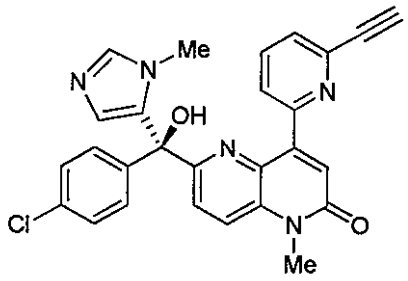
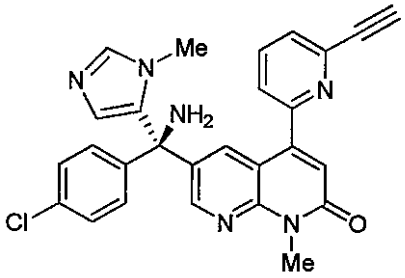
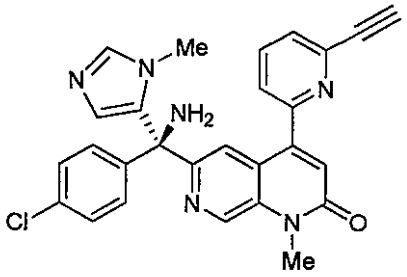
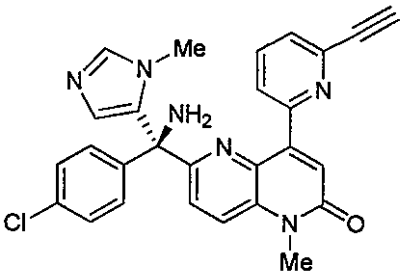
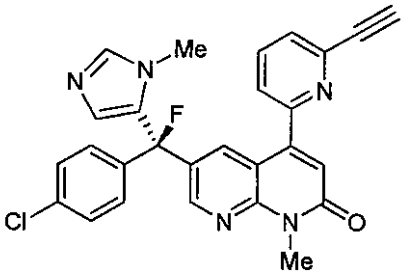
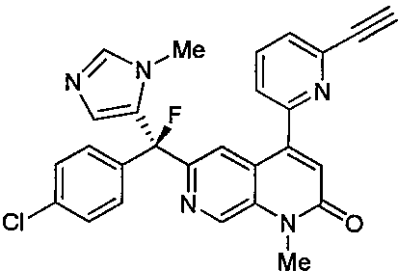
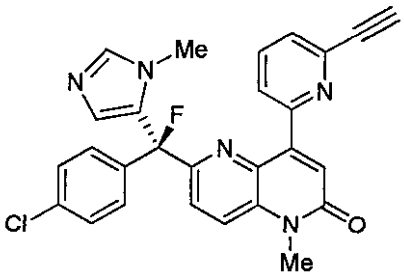
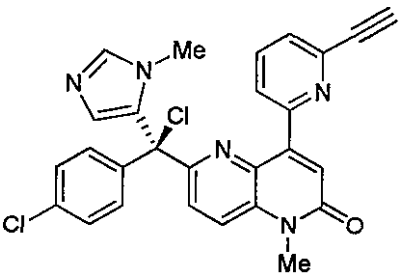
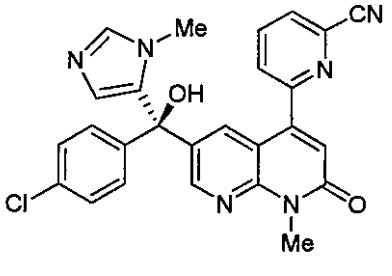
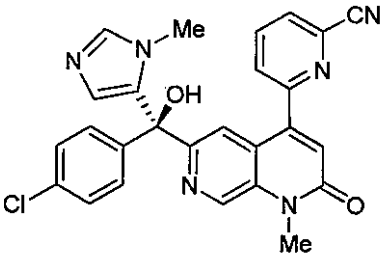
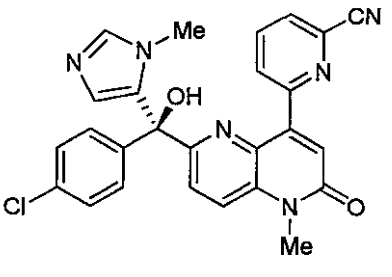
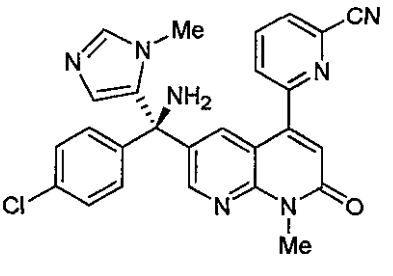




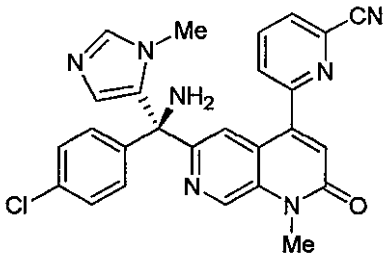


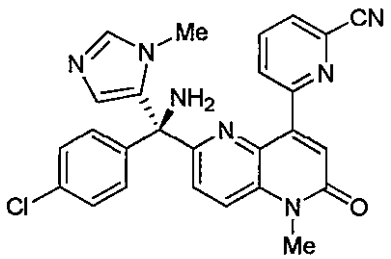


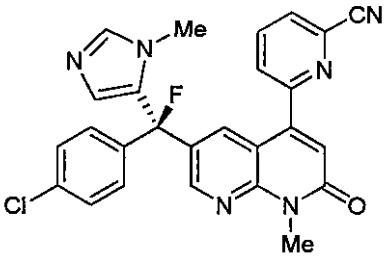
【化１１】

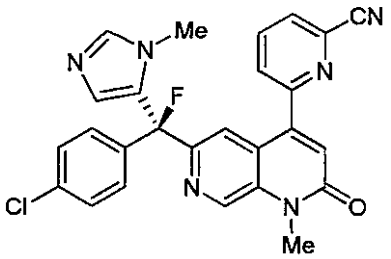













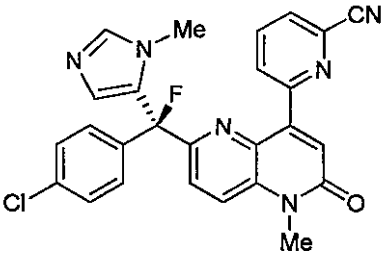
【化１２】

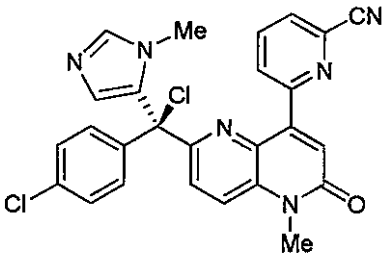


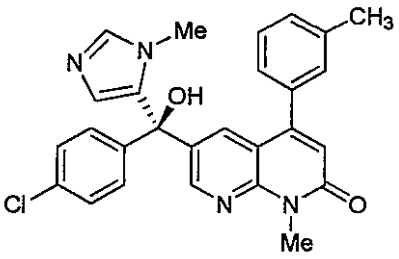


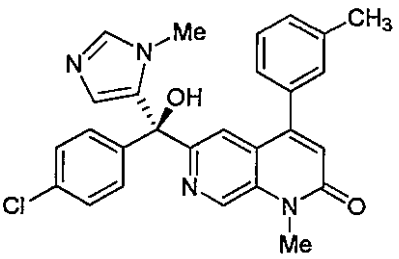


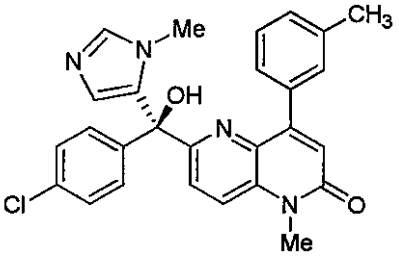


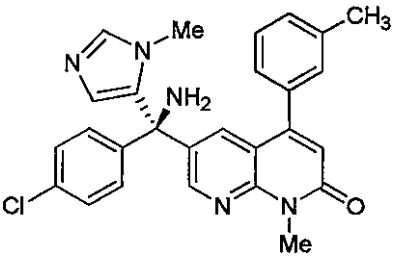


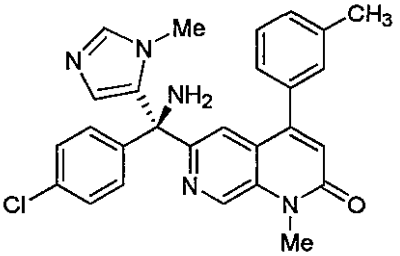


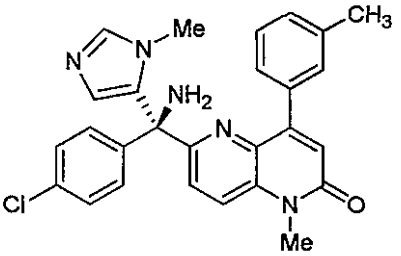




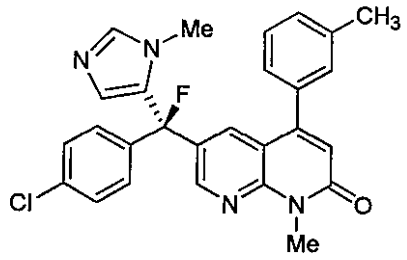


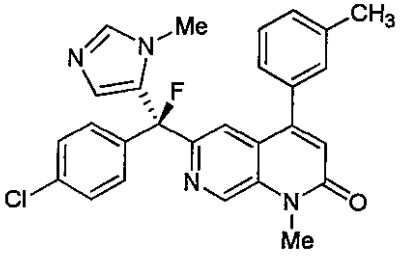


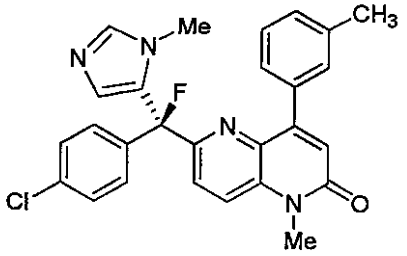


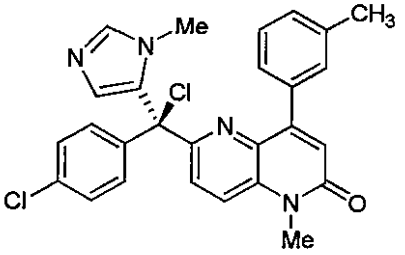


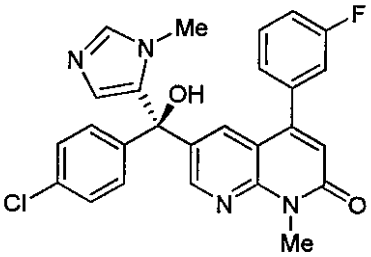
【化１３】

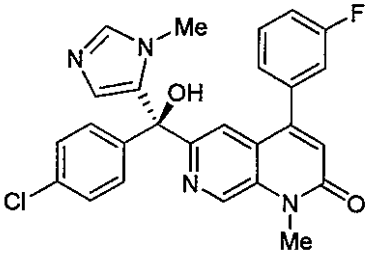


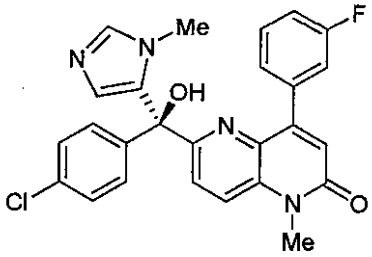


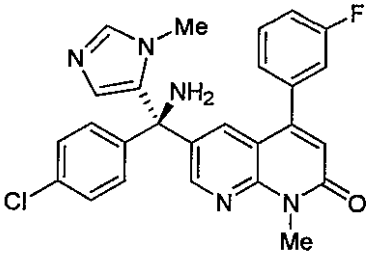


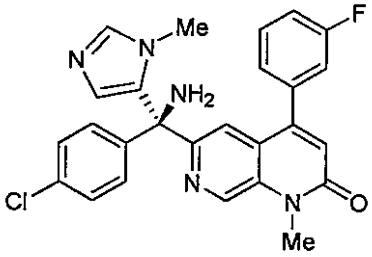


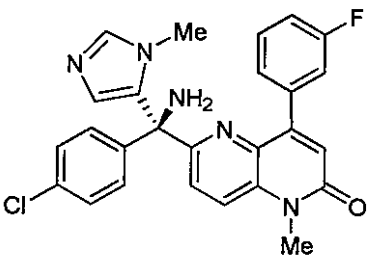


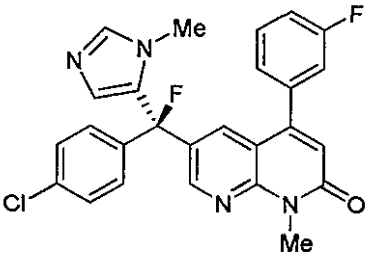


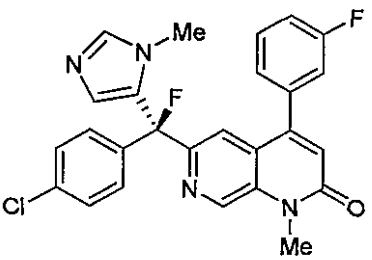




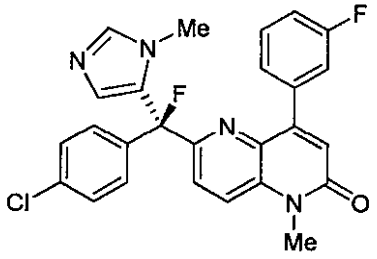


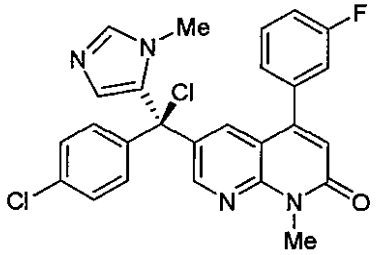


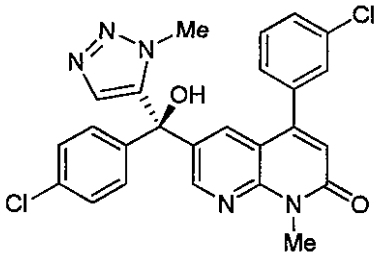


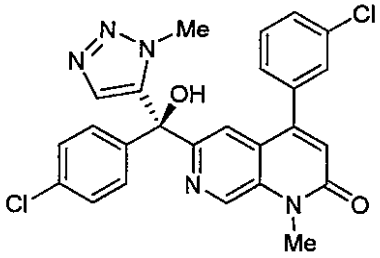


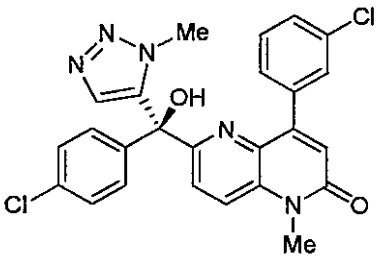
【化１４】

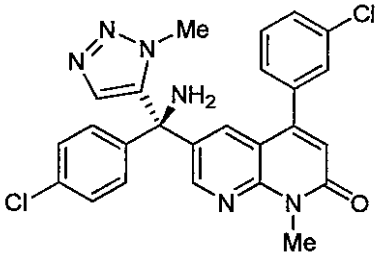


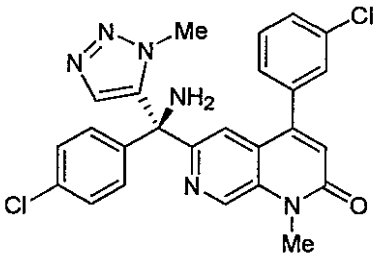


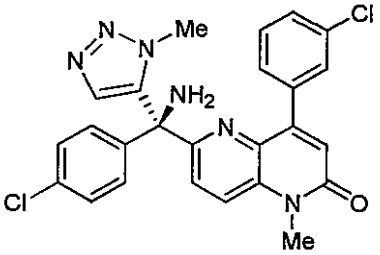


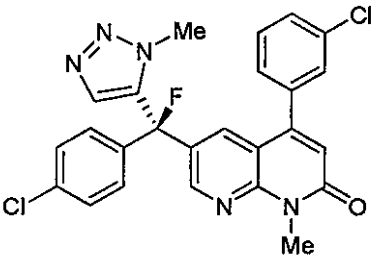


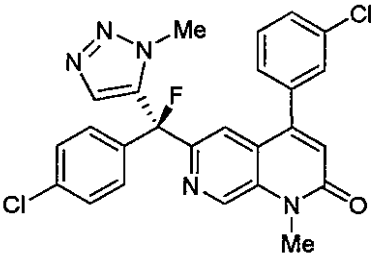


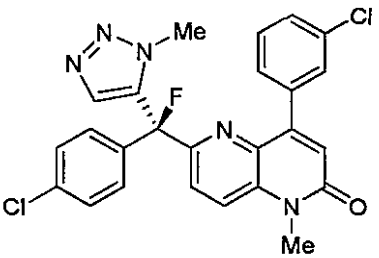


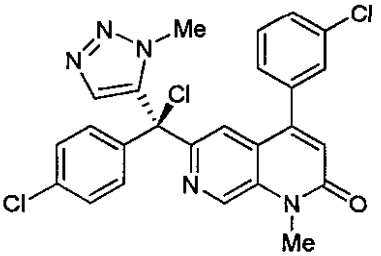




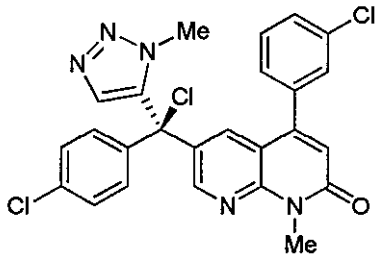


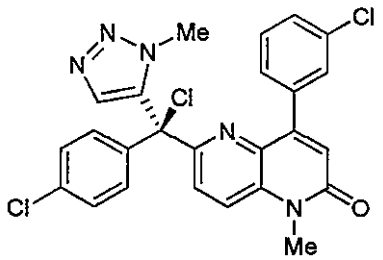


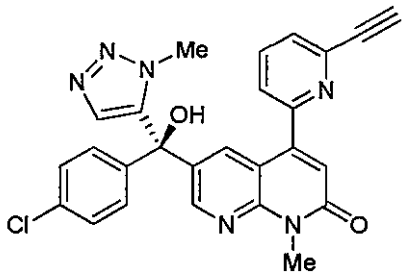


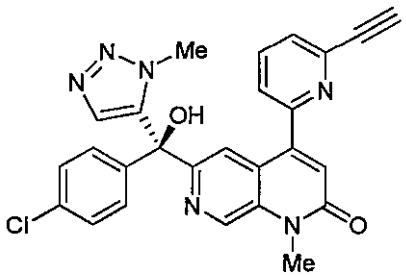


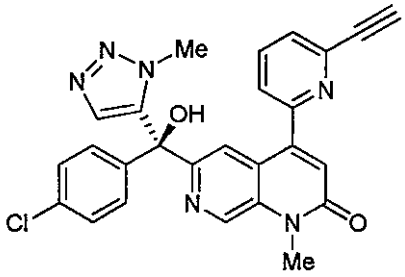
【化１５】

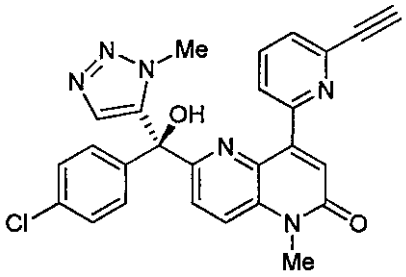


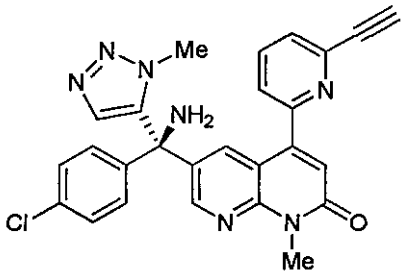


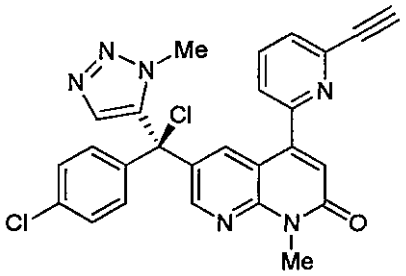


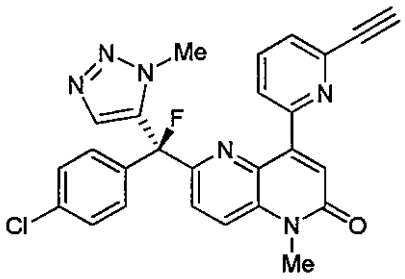


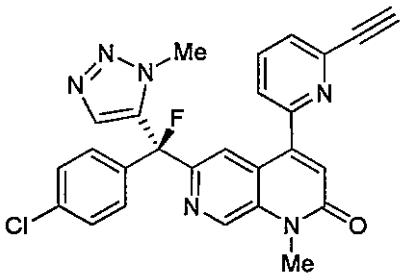




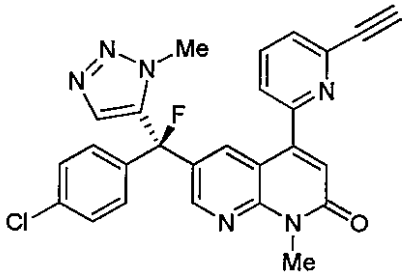


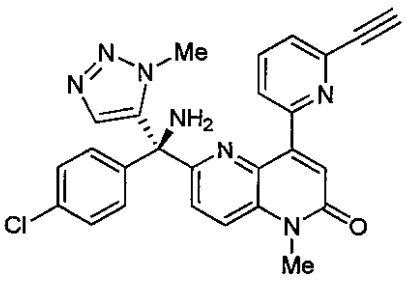


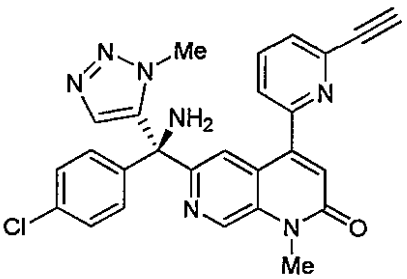


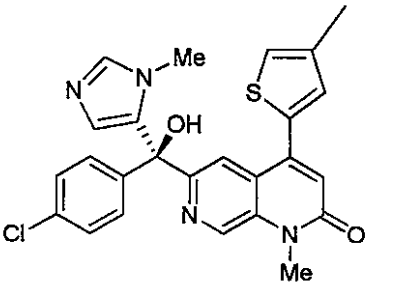


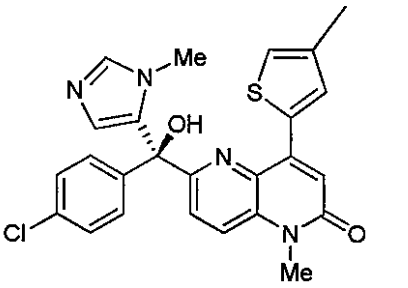
【化１６】

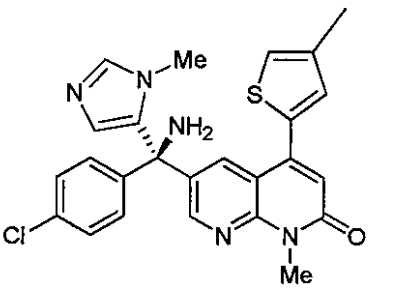


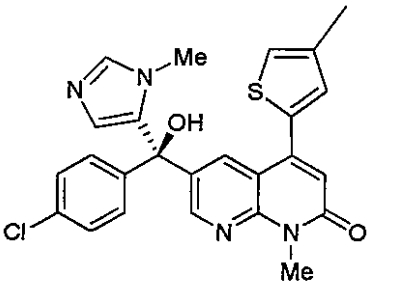


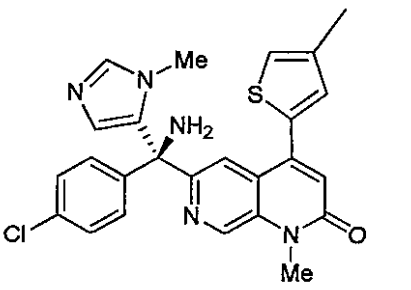


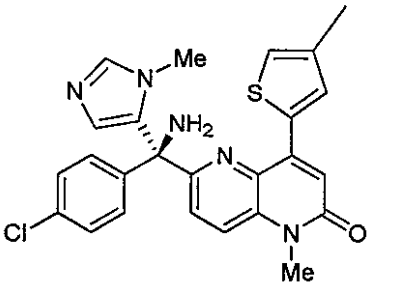


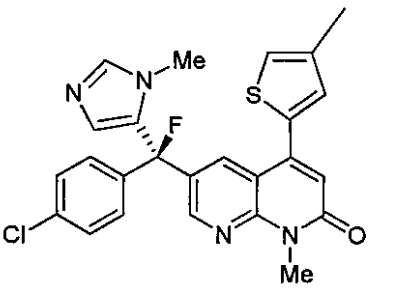




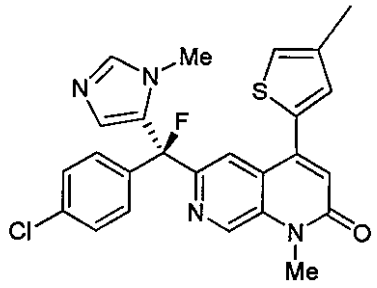


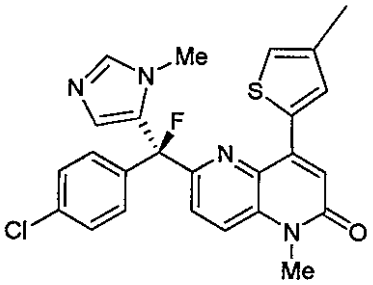


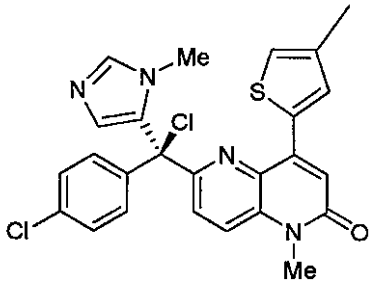


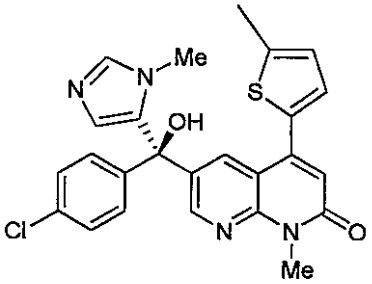


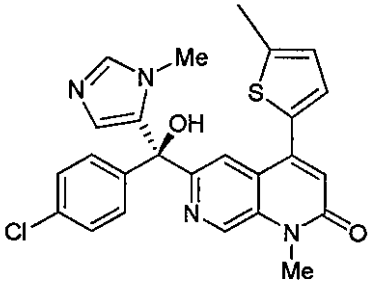
【化１７】

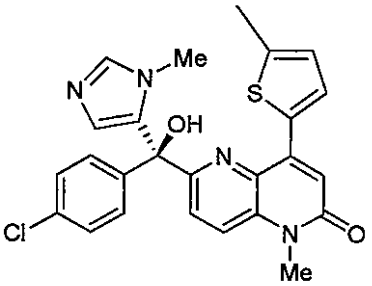


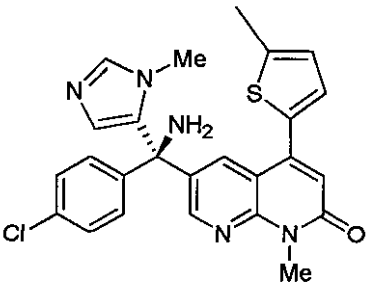


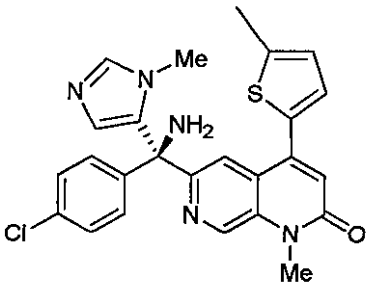


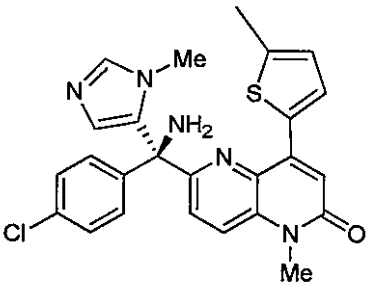


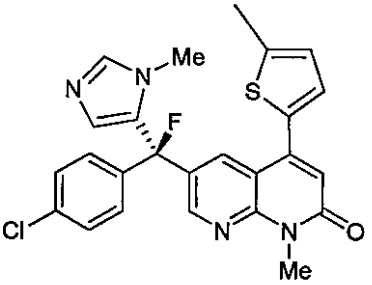




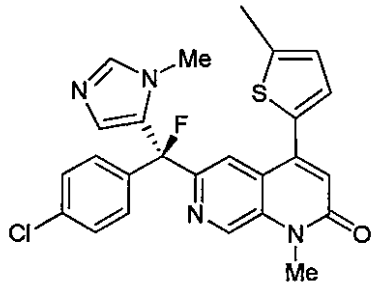


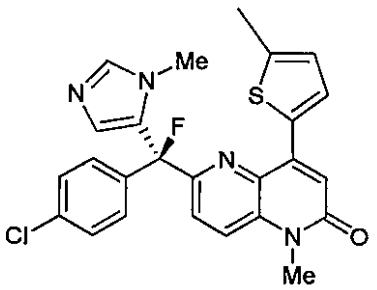


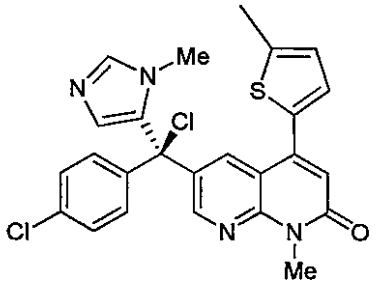


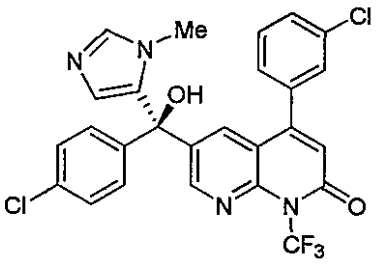


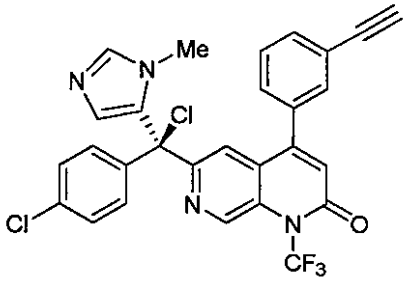
【化１８】

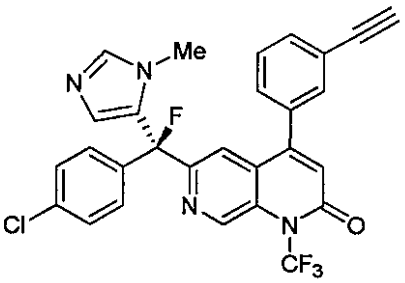


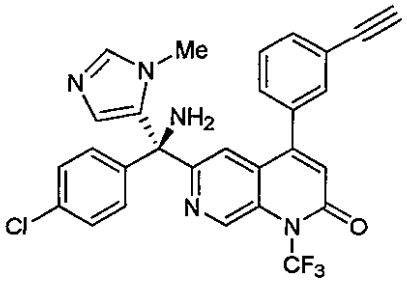


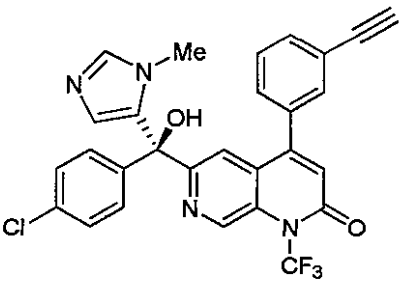


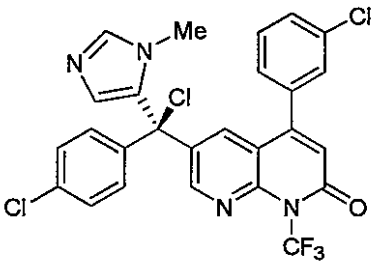


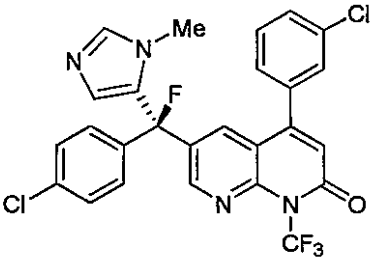




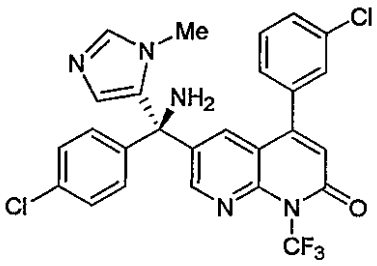
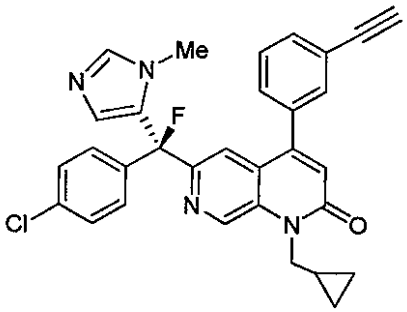
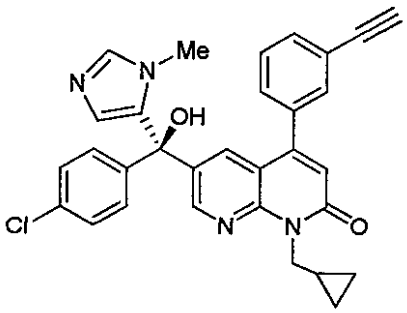
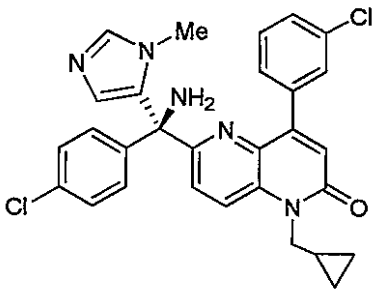
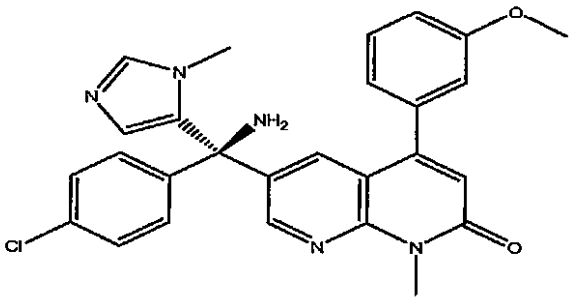
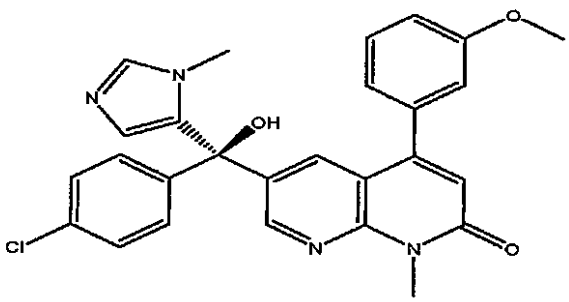








【化１９】

のいずれか一つを有する、請求項１に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項１５】

請求項１－１４のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、及び医薬的に受容可能な賦形剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項１６】

タンパク症を治療又は予防する方法において使用するための、前記方法が、それを必要とする患者に治療的に有効な量の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を投与することを含んでなる、請求項１－１４のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項１７】

それを必要とする患者におけるタンパク症を治療又は予防するための医薬の製造における、請求項１－１４のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用。

【請求項１８】

前記タンパク症が、神経変性疾患、増殖性疾患、炎症性疾患及び心血管性疾患から選択される、請求項１６に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項１７に記載の使用。

【請求項１９】

前記タンパク症が、シヌクレイン病である、請求項１６に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項１７に記載の使用。

【請求項２０】

前記タンパク症が、パーキンソン病、びまん性レビー小体病、及び多系統萎縮性疾患からなる群から選択されるシヌクレイン病である、請求項１９に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項２１】

前記タンパク症が、アミロイドパチーである、請求項１６に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項１７に記載の使用。

【請求項２２】

前記タンパク症が、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、脳血管性疾患、血管性認知症、多発脳梗塞性認知症、パーキンソン病及びパーキンソン病性認知症、レビー小体病、ピック病、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、ＡＩＤＳ及びＡＩＤＳ関連認知症、脳腫瘍、脳病変、癲癇、多発性硬化症、ダウン症候群、レット症候群、進行性核上性麻痺、前頭葉症候群、統合失調症、外傷性脳損傷、動脈バイパス移植手術の後遺症、電撃痙攣性療法による認知障害、化学療法による認知障害、薬物乱用の履歴による認知障害、注意欠陥性疾患（ＡＤＤ）、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、自閉症、失読症、鬱病、双極性疾患、外傷後ストレス性疾患、無感動、筋無力症、睡眠時無呼吸による執務時中の認知障害、トゥレット症候群、自己免疫性血管炎、全身性紅斑性狼瘡、リウマチ性多発性筋痛症、肝臓の症状、代謝性疾患、クーフス病、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、貯蔵症、感染性血管炎、梅毒、神経梅毒、ライム病、脳内出血後の合併症、甲状腺機能低下症、Ｂ１２欠乏症、葉酸欠乏症、ナイアシン欠乏症、チアミン欠乏症、水頭症、無酸素症後の合併症、プリオン病（クロイツフェルト－ヤコブ病）、脆弱Ｘ症候群、フェニルケトン尿症、栄養失調症、神経線維腫症、メープルシロップ尿症、高カルシウム血症、甲状腺機能低下症、高カルシウム血症、及び低血糖症からなる群から選択されるアミロイドパチーである、請求項２１に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項２３】

前記タンパク症が、タウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｉｅｓ）である、請求項１６に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項１７に記載の使用。

【請求項２４】

前記タンパク症が、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、脳血管性疾患、血管性認知症、多発脳梗塞性認知症、パーキンソン病及びパーキンソン病性認知症、レビー小体病、ピック病、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、ＡＩＤＳ及びＡＩＤＳ関連認知症、脳腫瘍、脳病変、癲癇、多発性硬化症、ダウン症候群、レット症候群、進行性核上性麻痺、前頭葉症候群、統合失調症、外傷性脳損傷、動脈バイパス移植手術の後遺症、電撃痙攣性療法による認知障害、化学療法による認知障害、薬物乱用の履歴による認知障害、注意欠陥性疾患（ＡＤＤ）、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、自閉症、失読症、鬱病、双極性疾患、外傷後ストレス性疾患、無感動、筋無力症、睡眠時無呼吸による執務時中の認知障害、トゥレット症候群、自己免疫性血管炎、全身性紅斑性狼瘡、リウマチ性多発性筋痛症、肝臓の症状、代謝性疾患、クーフス病、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、貯蔵症、感染性血管炎、梅毒、神経梅毒、ライム病、脳内出血後の合併症、甲状腺機能低下症、Ｂ１２欠乏症、葉酸欠乏症、ナイアシン欠乏症、チアミン欠乏症、水頭症、無酸素症後の合併症、プリオン病（クロイツフェルト－ヤコブ病）、脆弱Ｘ症候群、フェニルケトン尿症、栄養失調症、神経線維腫症、メープルシロップ尿症、高カルシウム血症、甲状腺機能低下症、高カルシウム血症、及び低血糖症からなる群から選択されるタウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｉｅｓ）を含んでなるタウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｉｅｓ）である、請求項２３に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項２５】

前記治療又は予防することが、それを必要とする患者に、請求項１ないし１４のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、及び一つ又はそれより多い非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤化合物を投与することを含んでなる、請求項１６に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項１７に記載の使用。

【請求項２６】
それを必要とする患者におけるタンパク症を治療又は予防するための医薬の製造における、更に、前記医薬が、請求項１ないし１４のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、及び非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を、二つの別個の医薬製剤として含んでなる、請求項１ないし１４のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用。
【請求項２７】
それを必要とする患者におけるタンパク症を治療又は予防するための医薬の製造における、更に、前記医薬が、請求項１ないし１４のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、及び非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を、一つの医薬製剤として両方の分子を含んでなる、請求項１ないし１４のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用。
【請求項２８】
前記タンパク症を治療又は予防する方法が、更に、ドーパミンアゴニスト、ＤＯＰＡデカルボキシラーゼ阻害剤、ドーパミン前駆体、モノアミンオキシダーゼ遮断剤、カテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン剤、及びＮＭＤＡアンタゴニストからなる群から選択されるそれぞれの非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤化合物を含んでなる、請求項２５に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項２６又は２７のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２９】
前記治療又は予防することが、請求項１ないし１４のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、並びにＬ－ＤＯＰＡ／カルビドパ、エンタカポン、ロピニノール（ｒｏｐｉｎｒｏｌｅ）、プラミペキソール、ブロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル（ｔｒｉｈｅｘｅｐｈｅｎｄｙｌ）、アマンタジン、レボドパ、カルボドパ、レボドパ（シネメット及びシネメットＣＲ）、スタレボ（カルボドパ、レボドパ、及びエンタカポン）、抗コリン剤（トリヘキシフェニジル、メシル酸ベンズトロピン、プロシクリジン、アーテン、コゲンチン）、ブロモクリプチン（ｂｒｏｍｏｃｒｉｐｔｉｄｉｎｅ）（パーロデル）、ペルゴリド（ペルマックス）、ロピニロール（レキップ）、プラミペキソール（ミラペックス）、カベルゴリン（ドスティネックス）、アポモルヒネ（エイポキン）、ロチゴチン（ニュープロ）、エルゴリド、ミラペックス及びレキップのようなパーキンソン病のための一つ又はそれより多い治療剤からなる群から選択される一つ又はそれより多い薬剤を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、請求項１６、１９又は２０のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項１７に記載の使用。
【請求項３０】
更に、前記医薬が、請求項１ないし１４のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、並びにＬ－ＤＯＰＡ／カルビドパ、エンタカポン、ロピニノール（ｒｏｐｉｎｒｏｌｅ）、プラミペキソール、ブロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル（ｔｒｉｈｅｘｅｐｈｅｎｄｙｌ）、アマンタジン、レボドパ、カルボドパ、レボドパ（シネメット及びシネメットＣＲ）、スタレボ（カルボドパ、レボドパ、及びエンタカポン）、抗コリン剤（トリヘキシフェニジル、メシル酸ベンズトロピン、プロシクリジン、アーテン、コゲンチン）、ブロモクリプチン（ｂｒｏｍｏｃｒｉｐｔｉｄｉｎｅ）（パーロデル）、ペルゴリド（ペルマックス）、ロピニロール（レキップ）、プラミペキソール（ミラペックス）、カベルゴリン（ドスティネックス）、アポモルヒネ（エイポキン）、ロチゴチン（ニュープロ）、エルゴリド、ミラペックス及びレキップのようなパーキンソン病のための一つ又はそれより多い治療剤からなる群から選択される一つ又はそれより多い薬剤を、二つの別個の医薬製剤として含んでなる、それを必要とする患者のタンパク症を治療又は予防するための医薬の製造における、請求項１ないし１４のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用。
【請求項３１】

更に、前記医薬が、請求項１ないし１４のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、並びにＬ－ＤＯＰＡ／カルビドパ、エンタカポン、ロピニノール（ｒｏｐｉｎｒｏｌｅ）、プラミペキソール、ブロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル（ｔｒｉｈｅｘｅｐｈｅｎｄｙｌ）、アマンタジン、レボドパ、カルボドパ、レボドパ（シネメット及びシネメットＣＲ）、スタレボ（カルボドパ、レボドパ、及びエンタカポン）、抗コリン剤（トリヘキシフェニジル、メシル酸ベンズトロピン、プロシクリジン、アーテン、コゲンチン）、ブロモクリプチン（ｂｒｏｍｏｃｒｉｐｔｉｄｉｎｅ）（パーロデル）、ペルゴリド（ペルマックス）、ロピニロール（レキップ）、プラミペキソール（ミラペックス）、カベルゴリン（ドスティネックス）、アポモルヒネ（エイポキン）、ロチゴチン（ニュープロ）、エルゴリド、ミラペックス及びレキップのようなパーキンソン病のための一つ又はそれより多い治療剤からなる群から選択される一つ又はそれより多い薬剤を、両方の分子を含んでなる一つの医薬製剤として含んでなる、それを必要とする患者のタンパク症を治療又は予防するための医薬の製造における、請求項１ないし１４のいずれか１項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

[0001]本出願は、２００８年１１月１３日に出願された米国特許出願第６１／１１４，３０３及び２００９年８月５日に出願された米国特許出願第６１／２３１，４３４に対する優先権を主張する。上記の出願の全ての内容は、本明細書中に参考文献として援用される。

【０００２】

本発明は、アザキノリノン誘導体、及び被験者又は患者のタンパク症に伴う疾病、疾患、又は症状の発症を治療或いは予防するための方法を提供する。

【背景技術】

【０００３】

[0002]各種の疾患は、異常なタンパク質の折り畳み及び／又は凝集に伴われる。例えば、認知障害に伴う幾つかの神経変性及び／又は症状は、しばしば特異的タンパク質の細胞内及び／又は細胞外蓄積によって特徴づけられる。二つだけ例を挙げれば、アルツハイマー病（ＡＤ）及びパーキンソン病は、両方とも異常なタンパク質の折り畳み及び／又は特異的タンパク質の凝集に関係する。

【０００４】

[0003]具体的にはパーキンソン病及びＡＤのような神経変性疾患、そして更に一般的には認知障害及び認知症の薬理学的治療は、三つの主要な分野：特異的な潜在的病態生理を標的とする薬理学的介入；特異的症状を寛解する薬理学的薬剤；及び行動的介入に分割することができる。神経変性疾患の治療及び予防における改良された薬理学的方法に対する必要性が残っている。

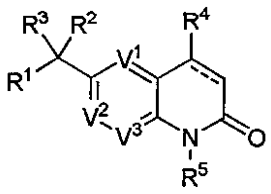
【発明の概要】

【０００５】

[0004]本発明は、ある種のアミノピロリジノン誘導体が、本明細書中に記載されるものを含む治療及び他の適用において有用であるという発見を包含する。ある態様において、提供される化合物は、以下の式Ｉ：

【０００６】

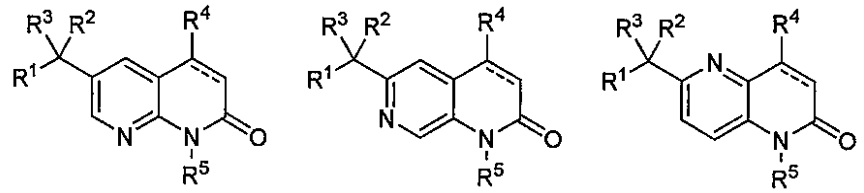
【化１】



I

【０００７】
のもの又は医薬的に受容可能であるその塩であり、ここにおいて、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｖ[1]、Ｖ[2]、Ｖ[3]及び以下の式：
【０００８】
【化２】

【０００９】
のそれぞれは、本明細書中で定義され、そして記載される。
[0005]本発明は、更にこのような化合物を調製する方法及び各種の組成物、並びにこのような化合物の使用を提供する。
【００１０】
[0006]本発明は、Ｖ[3]がＮである、化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供する。
[0007]本発明は、以下の式Ｉ－ａ、Ｉ－ｂ、又はＩ－ｃ：
【００１１】
【化３】



I-a　　I-b　　I-c

【００１２】
のもの又は医薬的に受容可能なその塩の、いずれか一つの化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供する。
[0008]本発明は、以下の式：
【００１３】
【化４】

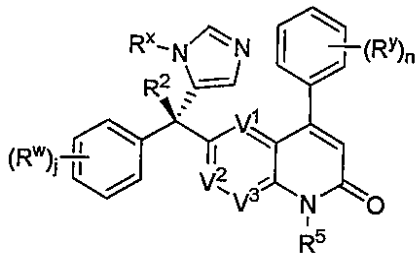
【００１４】
が、二重結合である、化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供する。
[0009]本発明は、Ｒ[1]がフェニルであり、そしてここにおいて、Ｒ[1]が、０、１、２、３、４、又は５個のＲ[w]で所望により置換されていてもよい、化合物又は医薬的に受容可能な塩を提供する。
【００１５】
[0010]本発明は、Ｒ[3]が、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される１、２、又は３個の異種原子を有し、そして１又は２個のＲ[x]基で所望により置換されていてもよい５員の単環式ヘテロアリール環である、化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供する。
【００１６】
[0011]本発明は、Ｒ[4]が、０、１、２、又は３個のＲ[y]基で置換されたフェニルである

、化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供する。

[0012]本発明は、以下の式Ｉ－ｑ：

【００１７】

【化５】



I-q

I-r

【００１８】

の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供する。

[0013]本発明は、少なくとも一つのＲ^{w}基が、Ｒ、ハロゲン、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、及び－Ｃ（Ｒ）$_{3}$からなる群から独立に選択される、化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供する。

【００１９】

[0014]本発明は、Ｒ^{2}が、－ＯＲ、ハロゲン、及び－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$からなる群から選択される、化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供する。

[0015]本発明は、少なくとも一つのＲ^{x}が、メチル、エチル、プロピル及びブチルから独立に選択される、化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供する。

【００２０】

[0016]本発明は、少なくとも一つのＲ^{y}基が、ハロゲン、アセチレン、及び－ＯＲから独立に選択される、化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供する。

[0017]本発明は、Ｒ^{5}が、非環式Ｃ$_{1-12}$脂肪族分子である、化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供する。

【００２１】

[0018]本発明は、表１（以下に示す）中に示した以下の構造のいずれか一つを有する化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供する。

[0019]本発明は、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、及び医薬的に受容可能な賦形剤を含んでなる、医薬組成物を提供する。

【００２２】

[0020]本発明は、タンパク症を治療又は予防する方法において使用するための、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、この方法は、治療的に有効な量の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる。本発明は、タンパク症を治療又は予防する方法を提供し、この方法は、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩或いは組成物を治療的に有効な量で、それを必要とする患者に投与することを含んでなる。

【００２３】

[0021]本発明は、それを必要とする患者のタンパク症を治療又は予防するための医薬の製造における、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用を提供する。

[0022]本発明は、前記タンパク症が、神経変性疾患、増殖性疾患、炎症性疾患、及び心血管性疾患から選択される、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩（或いは本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用）を提供する。本発明は、前記タンパク症が、神経変性疾患、増殖性疾患、炎症性疾患、及び心血管性疾患から選択される方法を提供する。

【００２４】

[0023]本発明は、前記タンパク症がシヌクレイン病である、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩（或いは本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用）を提供する。本発明は、前記タンパク症が、シヌクレイン病である方法を提供する。

【００２５】

[0024]本発明は、前記タンパク症が、パーキンソン病、びまん性レビー小体病、及び多系統萎縮性疾患からなる群から選択されるシヌクレイン病である、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩（或いは本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用）を提供する。本発明は、前記タンパク症が、パーキンソン病、びまん性レビー小体病、及び多系統萎縮性疾患からなる群から選択されるシヌクレイン病である方法を提供する。

【００２６】

[0025]本発明は、タンパク症がアミロイドパチーである、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩（或いは本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用）を提供する。本発明は、タンパク症がアミロイドパチーである方法を提供する。

【００２７】

[0026]本発明は、前記タンパク症が、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、脳血管性疾患、血管性認知症、多発脳梗塞性認知症、パーキンソン病及びパーキンソン病性認知症、レビー小体病、ピック病、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、ＡＩＤＳ及びＡＩＤＳ関連認知症、脳腫瘍、脳病変、癲癇、多発性硬化症、ダウン症候群、レット症候群、進行性核上性麻痺、前頭葉症候群、統合失調症、外傷性脳損傷、動脈バイパス移植手術の後遺症、電撃痙攣性療法による認知障害、化学療法による認知障害、薬物乱用の履歴による認知障害、注意欠陥性疾患（ＡＤＤ）、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、自閉症、失読症、鬱病、双極性疾患、外傷後ストレス性疾患、無感動、筋無力症、睡眠時無呼吸による執務時中の認知障害、トゥレット症候群、自己免疫性血管炎、全身性紅斑性狼瘡、リウマチ性多発性筋痛症、肝臓の症状、代謝性疾患、クーフス病、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、貯蔵症、感染性血管炎、梅毒、神経梅毒、ライム病、脳内出血後の合併症、甲状腺機能低下症、Ｂ１２欠乏症、葉酸欠乏症、ナイアシン欠乏症、チアミン欠乏症、水頭症、無酸素症後の合併症、プリオン病（クロイツフェルト－ヤコブ病）、脆弱Ｘ症候群、フェニルケトン尿症、栄養失調症、神経線維腫症、メープルシロップ尿症、高カルシウム血症、甲状腺機能低下症、高カルシウム血症、及び低血糖症からなる群から選択されるアミロイドパチーである、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩（或いは本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用）を提供する。本発明は、タンパク症が、上記で列挙したアミロイドパチーの一つから選択されるアミロイドパチーである方法を提供する。

【００２８】

[0027]本発明は、前記タンパク症がタウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｙ）である、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩（或いは本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用）を提供する。本発明は、タンパク症がタウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｙ）である方法を提供する。

【００２９】

[0028]本発明は、前記タンパク症が、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、脳血管性疾患、血管性認知症、多発脳梗塞性認知症、パーキンソン病及びパーキンソン病性認知症、レビー小体病、ピック病、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、ＡＩＤＳ及びＡＩＤＳ関連認知症、脳腫瘍、脳病変、癲癇、多発性硬化症、ダウン症候群、レット症候群、進行性核上性麻痺、前頭葉症候群、統合失調症、外傷性脳損傷、動脈バイパス移植手術の後遺症、電撃痙攣性療法による認知障害、化学療法による認知障害、薬物乱用の履歴による認知障害、注意欠陥性疾患（ＡＤＤ）、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、自閉症、失読症、鬱病、双極性疾患、外傷後ストレス性疾患、無感動、筋無力症、睡眠時無呼吸による執務時中の認知障害、トゥレット症候群、自己免疫性血管炎、全身性紅斑性狼瘡、リウマチ性多発性筋痛症、肝臓の症状、代謝性疾患、クーフス病、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、貯蔵症、感染性血管炎、梅毒、神経梅毒、ライム病、

脳内出血後の合併症、甲状腺機能低下症、Ｂ１２欠乏症、葉酸欠乏症、ナイアシン欠乏症、チアミン欠乏症、水頭症、無酸素症後の合併症、プリオン病（クロイツフェルト－ヤコブ病）、脆弱Ｘ症候群、フェニルケトン尿症、栄養失調症、神経線維腫症、メープルシロップ尿症、高カルシウム血症、甲状腺機能低下症、高カルシウム血症、及び低血糖症からなる群から選択されるタウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｙ）を含んでなるタウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｙ）である、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩（或いは本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用）を提供する。本発明は、前記タンパク症が、上記で列挙したタウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｙ）の一つから選択されるタウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｙ）である方法を提供する。

【００３０】

[0029]本発明は、治療又は予防することが、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩及び一つ又はそれより多い非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤化合物を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩（或いは本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用）を提供する。本発明は、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、及びタンパク症を治療又は予防するために有効な量の一つ又はそれより多い非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤化合物を患者に投与することを更に含んでなる方法を提供する。

【００３１】

[0030]本発明は、それを必要とする患者のタンパク症を治療又は予防するための医薬の製造における、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用を提供し、更にここにおいて、この医薬は、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩及び非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を、二つの別個の製剤として含んでなる。

【００３２】

[0031]本発明は、それを必要とする患者のタンパク症を治療又は予防するための医薬の製造における、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用を提供し、更にここにおいて、この医薬は、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩及び非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を、両方の成分を含んでなる単一の製剤として含んでなる。

【００３３】

[0032]本発明は、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用を提供し、ここにおいて、前記タンパク症を治療又は予防する方法は、ドーパミンアゴニスト、ＤＯＰＡデカルボキシラーゼ阻害剤、ドーパミン前駆体、モノアミンオキシダーゼ遮断剤、カテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン剤、及びＮＭＤＡアンタゴニストからなる群から選択されるそれぞれの非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤化合物を更に含んでなる。本発明は、それぞれの非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤が、上記の列挙から選択される方法を提供する。

【００３４】

[0033]本発明は、前記治療又は予防することが、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、並びにＬ－ＤＯＰＡ／カルビドパ、エンタカポン、ロピニノール（ｒｏｐｉｎｒｏｌｅ）、プラミペキソール、ブロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル（ｔｒｉｈｅｘｅｐｈｅｎｄｙｌ）、アマンタジン、レボドパ、カルボドパ、レボドパ（シネメット及びシネメットＣＲ）、スタレボ（カルボドパ、レボドパ、及びエンタカポン）、抗コリン剤（トリヘキシフェニジル、メシル酸ベンズトロピン、プロシクリジン、アーテン、コゲンチン）、ブロモクリプチン（ｂｒｏｍｏｃｒｉｐｔｉｄｉｎｅ）（パーロデル）、ペルゴリド（ペルマックス）、ロピニロール（レキップ）、プラミペキソール（ミラペックス）、カベルゴリン（ドスティネックス）、アポモルヒネ（エイポキン）、ロチゴチン（ニュープロ）、エルゴリド、ミラペックス及びレキップのようなパーキンソン病のための一つ又はそれより多い治療剤からなる群から選択される一つ又はそれより多い薬剤を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩（或いは本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用）を提供する。本発明は、薬剤が、上記の列挙から選択される方法を提供する。

【００３５】

[0034]本発明は、それを必要とする患者のタンパク症を治療又は予防するための医薬の製造における、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用を提供し、更にここにおいて、この医薬は、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、並びにＬ－ＤＯＰＡ／カルビドパ、エンタカポン、ロピニノール（ｒｏｐｉｎｒｏｌｅ）、プラミペキソール、ブロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル（ｔｒｉｈｅｘｅｐｈｅｎｄｙｌ）、アマンタジン、レボドパ、カルボドパ、レボドパ（シネメット及びシネメットＣＲ）、スタレボ（カルボドパ、レボドパ、及びエンタカポン）、抗コリン剤（トリヘキシフェニジル、メシル酸ベンズトロピン、プロシクリジン、アーテン、コゲンチン）、ブロモクリプチン（ｂｒｏｍｏｃｒｉｐｔｉｄｉｎｅ）（パーロデル）、ペルゴリド（ペルマックス）、ロピニロール（レキップ）、プラミペキソール（ミラペックス）、カベルゴリン（ドスティネックス）、アポモルヒネ（エイポキン）、ロチゴチン（ニュープロ）、エルゴリド、ミラペックス及びレキップのようなパーキンソン病のための一つ又はそれより多い治療剤からなる群から選択される一つ又はそれより多い薬剤を、二つの別個の製剤として含んでなる。

【００３６】

[0035] 本発明は、それを必要とする患者のタンパク症を治療又は予防するための医薬の製造における、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用を提供し、更にここにおいて、この医薬は、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、及びＬ－ＤＯＰＡ／カルビドパ、エンタカポン、ロピニノール（ｒｏｐｉｎｒｏｌｅ）、プラミペキソール、ブロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル（ｔｒｉｈｅｘｅｐｈｅｎｄｙｌ）、アマンタジン、レボドパ、カルボドパ、レボドパ（シネメット及びシネメットＣＲ）、スタレボ（カルボドパ、レボドパ、及びエンタカポン）、抗コリン剤（トリヘキシフェニジル、メシル酸ベンズトロピン、プロシクリジン、アーテン、コゲンチン）、ブロモクリプチン（ｂｒｏｍｏｃｒｉｐｔｉｄｉｎｅ）（パーロデル）、ペルゴリド（ペルマックス）、ロピニロール（レキップ）、プラミペキソール（ミラペックス）、カベルゴリン（ドスティネックス）、アポモルヒネ（エイポキン）、ロチゴチン（ニュープロ）、エルゴリド、ミラペックス及びレキップのようなパーキンソン病のための一つ又はそれより多い治療剤からなる群から選択される一つ又はそれより多い薬剤を、両方の成分を含んでなる単一の製剤として含んでなる。

【発明を実施するための形態】

【００３７】

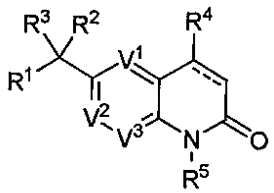
本発明のある種の態様の詳細な説明

１．本発明の化合物の一般的説明：

[0005]ある態様において、本発明は、以下の式Ｉ：

【００３８】

【化６】



Ｉ

【００３９】

の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中：

以下の式：

【００４０】

【化７】

【００４１】

は、単結合又は二重結合であり；

それぞれのV^1、V^2、及びV^3は、独立にＣＨ又はＮであり、ここにおいて、V^1、V^2、及びV^3の少なくとも一つは、Ｎであり；

R^1は、フェニル、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１－４個の異種原子を有する５－６員の単環式ヘテロアリール環、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する８－１０員の二環式環であり、そしてここにおいて、R^1は、－（R^w）$_j$で所望により置換されていてもよく、ここにおいて、ｊは０－５であり；

それぞれのR^wは、－Ｒ、ハロゲン、－ＯＲ、－ＣＮ、－NO_2、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－SO_2R'、－$SO_2N(R')_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2R、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＲ’SO_2Ｒ、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｃ（Ｒ）$_3$、又は－Ｓｉ（Ｒ）$_3$から独立に選択され；

それぞれのＲは、独立に水素、重水素、或いはＣ$_{1-12}$脂肪族、フェニル、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１－４個の異種原子を有する５－６員の単環式ヘテロアリール環、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する８－１０員の二環式アリール環から選択される、所望により置換されていてもよい基であるか、或いはここにおいて：

同一窒素上の二つのＲは、一緒に選択されて、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される１－３個の異種原子を有する、５－６員の飽和の、部分的に飽和の、又は芳香族の環を形成し；

それぞれのＲ’は、Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2R－、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、及び－SO_2Rから独立に選択され；

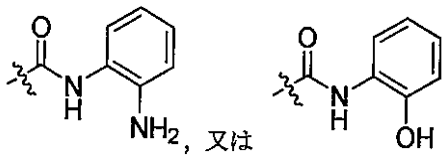
R^2は、－Ｒ、ハロゲン、－ＯＲ、－ＣＮ、－NO_2、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－SO_2R、－$SO_2N(R')_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2R、－Ｃ（Ｒ）$_2CO_2R$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＲ’SO_2Ｒ、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｃ（Ｒ）$_3$、－Ｓｉ（Ｒ）$_3$、－OPO_3H_2、－$OCH_2OPO_3H_2$、又は－$OCH_2OC(O)(CH_2)_kCH_3$であり、ここにおいて、ｋは０－１２であり；

R^3は、フェニル、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１－４個の異種原子を有する５－６員の単環式ヘテロアリール環、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する８－１０員の二環式環であり、ここにおいて、R^3は、－（R^x）$_m$で所望により置換されていてもよく、ここにおいて、ｍは０－５であり：或いは

R^3は、－（CH_2）$_pR^z$－であり、ここにおいて、R^zは、Ｎ－ヒドロキシ尿素、－CO_2R、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、－ＮＨＣＨＯ、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_2SH、－ＮＨＣ（Ｏ）$NHNH_2$、ＮＨＣ（Ｏ）CH_2Ｂｒ、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_2ＳＡｃ、又は－ＮＨＣ（Ｏ）CH_2ＯＨ、以下の式：

【００４２】

【化８】



【００４３】

から選択され、そしてここにおいて、ｐは０－５であり；

それぞれのR^xは、－R、ハロゲン、－OR、－CN、－NO_2、－SR、－S（O）R、－SO_2R、－SO_2N（R’）$_2$、－C（O）R、－CO_2R、－OC（O）R、－OC（O）N（R’）$_2$、－C（O）N（R’）$_2$、－NR’C（O）R、－NR’C（O）N（R’）$_2$、－NR’SO_2R、－N（R’）$_2$、－C（R）$_3$、－Si（R）$_3$、又は所望により置換されていてもよいベンジル基から独立に選択され；

R^4は、フェニル、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１－４個の異種原子を有する５－６員の単環式ヘテロアリール環、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する８－１０員の二環式環であり、そしてここにおいて、R^4は、－（R^y）$_n$で所望により置換されていてもよく、ここにおいて、ｎは０－４であり；

それぞれのR^yは、－R、ハロゲン、－OR、－CN、－NO_2、－SR、－S（O）R、－SO_2R、－SO_2N（R’）$_2$、－C（O）R、－CO_2R、－OC（O）R、－OC（O）N（R’）$_2$、－C（O）N（R’）$_2$、－NR’C（O）R、－NR’C（O）N（R’）$_2$、－NR’SO_2R、－N（R’）$_2$、－C（R）$_3$、又は－Si（R）$_3$から独立に選択され；そして

R^5はR’である。

【００４４】

２．定義

[0006]本明細書中で使用される場合、用語“動物”は、動物界のいずれものメンバーを指す。幾つかの態様において、“動物”は、発育のいずれもの段階のヒトを指す。幾つかの態様において、“動物”は、発育のいずれもの段階の非ヒトの動物を指す。ある態様において、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、齧歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、及び／又はブタ）である。幾つかの態様において、動物は、制約されるものではないが、哺乳類、鳥類、爬虫類、両棲類、魚類、及び／又は虫類を含む。幾つかの態様において、動物は、遺伝子導入動物、遺伝子修飾動物、及び／又はクローンであることができる。

【００４５】

[0007]本明細書中で使用される場合、数に対する言及中の用語“概略”又は“約”は、他に記述されない限り又は文脈から明白でない限り、一般的に数のいずれかの方向（より大きい又はより小さい）において５％、１０％、１５％、又は２０％の範囲内に入る数を含むとして理解される（このような数が、可能な値の０％より小さいか又は１００％を超える場合を除く）。

【００４６】

[0008]用語“生物学的試料”は、本明細書中で使用される場合、制約されるものではないが、細胞培養物又はその抽出物；哺乳動物から得た生研物質又はその抽出物；及び血液、唾液、尿、糞、精液、涙、又は他の体液、或いはその抽出物を含む。

【００４７】

[0009]本明細書中で使用される場合、用語“ｉｎ　ｖｉｔｒｏ”は、生物体（例えば、動物、植物、及び／又は微生物）内ではなく、人工的な環境、例えば、試験管又は反応容器中、細胞培養物中等において起こる事象を指す。

【００４８】

[0010]本明細書中で使用される場合、用語“ｉｎ　ｖｉｖｏ”は、生物体（例えば、動物、植物、及び／又は微生物）内で起こる事象を指す。

[0011]本明細書中で使用される場合、用語“核酸”は、その広い意味で、オリゴヌクレオチド鎖であるか又はそれに組込むことができるいずれもの化合物及び／又は物質を指す。幾つかの態様において、核酸は、リン酸ジエステル結合によりオリゴヌクレチド鎖に組込まれるか、又はそれに組込まれることができる化合物及び／又は物質である。幾つかの態様において、“核酸”は、個々の核酸残基を指す（例えば、ヌクレオチド及び／又はヌクレオシド）。幾つかの態様において、“核酸”は、個々の核酸残基を含んでなるオリゴヌクレオチド鎖を指す。本明細書中で使用される場合、用語“オリゴヌクレオチド”又は

“ポリヌクレオチド”は、互換的に使用することができる。幾つかの態様において、“核酸”は、ＲＮＡ、並びに一本鎖及び／又は二本鎖ＤＮＡ及び／又はｃＤＮＡを包含する。更に、用語“核酸”、“ＤＮＡ”、“ＲＮＡ”、及び／又は同様な用語は、核酸類似体、即ち、リン酸ジエステル骨格以外を有する類似体を含む。例えば、当技術において既知の、そして骨格中にリン酸ジエステルの代わりにペプチド結合を有する、いわゆる“ペプチド核酸”は、本発明の範囲と考えられる。用語“アミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列”は、互いの変性変種及び／又は同じアミノ酸をコードする全てのヌクレオチド配列を含む。タンパク質及び／又はＲＮＡをコードするヌクレオチド配列は、イントロンを含むことができる。核酸は、天然の供給源から精製し、組換え発現系を使用して産生し、そして所望により精製し、化学的に合成することができる、等である。適当な場合、例えば化学的に合成された分子の場合、核酸は、化学的に修飾された塩基又は糖、骨格の修飾を有する類似体、等のようなヌクレオシド類似体を含んでなることができる。核酸配列は、他に示さない限り、３’から５’の方向で与えられる。用語“核酸セグメント”は、より長い核酸配列の一部である核酸配列を指すために本明細書中で使用される。多くの態様において、核酸セグメントは、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、少なくとも６個、少なくとも７個、少なくとも８個、少なくとも９個、少なくとも１０個、又はそれより多い残基を含んでなる。幾つかの態様において、核酸は、天然のヌクレオシド（例えば、アデノシン、チミジン、グアノシン、シチジン、ウリジン、デオキシアデノシン、デオキシチミジン、デオキシグアノシン、及びデオキシシチジン）；ヌクレオシド類似体（例えば、２－アミノアデノシン、２－チオチミジン、イノシン、ピロロ－ピリミジン、３－メチルアデノシン、５－メチルシチジン、Ｃ－５プロピニル－シチジン、Ｃ－５プロピニル－ウリジン、２－アミノアデノシン、Ｃ５－ブロモウリジン、Ｃ５－フルオロウリジン、Ｃ５－ヨードウリジン、Ｃ５－プロピニル－ウリジン、Ｃ５－プロピニル－シチジン、Ｃ５－メチルシチジン、２－アミノアデノシン、７－デアザアデノシン、７－デアザグアノシン、８－オキソアデノシン、８－オキソグアノシン、Ｏ（６）－メチルグアニン、及び２－チオシチジン）；化学的に修飾された塩基；生物学的に修飾された塩基（例えば、メチル化された塩基）；インターカレートされた塩基；修飾された糖（例えば、２’－フルオロリボース、リボース、２’－デオキシリボース、アラビノース、及びヘキソース）及び／又は修飾されたリン酸基（例えば、ホスホロチオエート及び５’－Ｎ－ホスホルアミダイト結合）であるか、又はそれを含んでなる。幾つかの態様において、本発明は、具体的には、放出を容易にする又は達成するために化学的に修飾されていない核酸（例えば、ヌクレオチド及び／又はヌクレオシドを含むポリヌクレオチド及び残基）を意味する“非修飾核酸”に向けられる。

【００４９】

[0012] 本明細書中で使用される場合、用語“患者”又は“被験者”は、本発明の組成物を、例えば実験、診断、予防及び／又は治療目的で投与することができるいずれもの生物体を指す。典型的な患者は、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及びヒトのような哺乳動物；昆虫；虫類；等）を含む。幾つかの態様において、患者は、疾病、疾患、及び／又は症状に感染しているか、それに罹っているか、及び／又はそれに感受性であることができ、及び／又は正常な遺伝子型のものであることができるか、又はその遺伝子に挿入された一つ又はそれより多い操作された遺伝子導入を有する。

【００５０】

[0013]本明細書中で使用される場合、用語“シヌクレイン病の患者”又は“シヌクレイン病を持つ患者”は、シヌクレイン病、及び／又は病的シヌクレイン凝集によって特徴づけられるいずれもの神経変性疾患と診断されたか、それによって影響されたか又はそれを発症する危険性のある患者（例えば、シヌクレイン病を発症する病気に罹りやすい又は感受性である、例えば遺伝的に罹りやすい）を指す。一つの側面において、シヌクレイン病の患者は、シヌクレイン病と診断される。一つの側面において、シヌクレイン病の患者は、シヌクレイン病に影響されている。一つの側面において、シヌクレイン病の患者は、シヌクレイン病を発症する危険性がある。パーキンソン病、びまん性レビー小体病（ＤＬＢ

Ｄ）、多系統萎縮症（ＭＳＡ）を含む幾つかの神経変性疾患は、集合的にシヌクレイン病としてグループ化される。シヌクレイン病に罹ったか、又はシヌクレイン病に感受性の患者は、当業者による症状診断及び神経病学的試験によって及び／又はある場合には遺伝子スクリーニング、脳のスキャン、ＳＰＥＣ、ＰＥＴ画像法、等と関連して容易に確認することができる。

【００５１】

[0014]用語“シヌクレイン病”は、α－シヌクレインの病的蓄積を伴う、又はそれによって特徴づけられる疾病、疾患又は症状を指すために本明細書中で使用される。本発明によれば、ＰＤ、ＤＬＢＤ、及びＭＳＡのような（制約されるものではないが）疾患は、シヌクレイン病と考えられる。

【００５２】

[0015]本明細書中で使用される場合、用語“タンパク質”は、ポリペプチド（即ち、ペプチド結合によって互いに連結された少なくとも二つのアミノ酸の紐）を指す。タンパク質は、アミノ酸以外の分子（例えば、糖タンパク質、プロテオグリカン、等であることができる）を含むことができ、及び／又は他に加工又は修飾することができる。当業者は、“タンパク質”が、細胞によって製造されるような完全なペプチド鎖（シグナル配列を伴う又は伴わない）であることができるか、又はその部分、例えばその特徴的部分であることができることを認識するものである。当業者は、タンパク質が、時には、例えば一つ又はそれより多いジスルフィド結合によって連結された、或いは他の手段によって結合された一つより多いペプチド鎖を含むことができることを認識するものである。ポリペプチドは、Ｌ－アミノ酸、Ｄ－アミノ酸、又は両方を含有することができ、そして当技術において既知の各種のアミノ酸の修飾又は類似体のいずれもを含有することができる。有用な修飾は、例えば、末端のアセチル化、アミド化、メチル化、等を含む。幾つかの態様において、タンパク質は、天然のアミノ酸、非天然のアミノ酸、合成アミノ酸、及びこれらの組合せを含んでなることができる。用語“ペプチド”は、一般的に約１００アミノ酸より少ない、約５０アミノ酸より少ない、２０アミノ酸より少ない、又は１０アミノ酸より少ない長さを有するポリペプチドを指すために使用される。幾つかの態様において、タンパク質は、抗体、抗体の断片、その生物学的に活性な部分、及び／又はその特徴的部分である。

【００５３】

[0016]本明細書中で使用される場合、用語“タンパク症”は、一つ又はそれより多い種類のタンパク質（例えば、制約されるものではないが、例えばα－シヌクレイン、アミロイドベータタンパク質、及び／又はｔａｕタンパク質）の病的蓄積及び／又は凝集に伴う疾病、疾患、及び／又は症状をを指す。幾つかの態様において、タンパク症は、タンパク質の折り畳み、分解（例えば、自食作用）、運搬、等の一つ又はそれより多くにおける変化を含むことができる。幾つかのタンパク症は、神経変性疾患であることができ、幾つかは、炎症性疾患であることができ、幾つかは、心血管性疾患であることができ、幾つかは、増殖性疾患であることができる、等である。タンパク症の包括的定義下に含まれるものは、シヌクレイン病、タウオパチー、アミロイドパチー、ＴＤＰ－４３タンパク症等のような特異的病態である。タンパク症に関係する例示的なタンパク質は：ＰＤ、レビー小体病、及び他のシヌクレイン症の場合のα－シヌクレイン；ＡＤ及びある種の他の神経変性疾患の場合のＴａｕ及びＡβ；ＡＬＳの場合のＳＯＤ１及びＴＤＰ－４３；ハンチントン病の場合のハンチンチン、網膜色素変性の場合のロドプシン、及び集合的にリソソーム蓄積症として知られる疾病の場合の多くのタンパク質を含む。実際、リソソーム蓄積症において、しばしばある種の脂質、例えばグリコシルセラミド又はコレステロール、或いはある種のタンパク質（例えば、ＡＴＰシンターゼのサブユニットｃ）、或いはある種の損傷した細胞器官又は細胞器官の断片、例えば断片化したミトコンドリアの蓄積がある。

【００５４】

[0017]一般的に“低分子”は、大きさが約２０００ｇ／ｍｏｌより小さい有機分子であると当技術において理解されている。幾つかの態様において、低分子は、約１５００ｇ／

ｍｏｌより小さいか、又は約１０００ｇ／ｍｏｌより小さい。幾つかの態様において、低分子は、約８００ｇ／ｍｏｌより小さいか、又は約５００ｇ／ｍｏｌより小さい。幾つかの態様において、低分子は、非重合体又は非オリゴマー性である。幾つかの態様において、低分子は、タンパク質、ペプチド、又はアミノ酸ではない。幾つかの態様において、低分子は、核酸又はヌクレオチドではない。幾つかの態様において、低分子は、糖又は多糖ではない。

【００５５】

[0018]本明細書中で使用される場合、用語“実質的に”は、興味の対象の特徴又は特性の完全さ、或いは完全さに近い程度又は度合を示す量的条件を指す。生物学的技術の当業者は、生物学的及び化学的現象が、極めてまれに、完結に達し及び／又は完結まで進行し、絶対的結果を達成するか、或いは回避することを理解するものである。従って、本明細書中で使用される用語“実質的に”は、多くの生物学的及び化学的現象における固有の完全さの潜在的欠損を捉えるために本明細書中で使用される。

【００５６】

[0019]疾病、疾患、及び／又は症状に“罹った”個体は、疾病、疾患、及び／又は症状と診断されるか、及び／又は一つ又はそれより多いその徴候を示す。

[0020]疾病、疾患、及び／又は症状に“感受性”である個体は、典型的には疾病、疾患、及び／又は症状を診断されていない。幾つかの態様において、疾病、疾患、及び／又は症状に感受性である個体は、疾病、疾患、及び／又は症状の徴候を示すことができる。幾つかの態様において、疾病、疾患、及び／又は症状に感受性である個体は、疾病、疾患、及び／又は症状の徴候を示さないことができる。幾つかの態様において、疾病、疾患、及び／又は症状に感受性である個体は、疾病、疾患、及び／又は症状を発症するものである。幾つかの態様において、疾病、疾患、及び／又は症状に感受性である個体は、疾病、疾患、及び／又は症状を発症しないものである。幾つかの態様において、個体が疾病、疾患、及び／又は症状を発症する増加した危険性を、一般的集団において観察されるより有すると決定されたことのために、個体は特定の疾病、疾患、及び／又は症状に感受性であると考えられる。

【００５７】

[0021]本明細書中で使用される場合、表現“治療剤”は、患者に投与された場合、治療効果を有する、及び／又は所望の生物学的及び／又は薬理学的効果を発揮するいずれもの薬剤を指す。幾つかの態様において、治療剤は、疾病、疾患、及び／又は症状の一つ又はそれより多い徴候或いは特徴を、緩和、寛解、解放、阻害、予防、開始の遅延、重篤度の軽減、及び／又は発生率を減少するために使用することができる、いずれもの物質である。

【００５８】

[0022]本明細書中で使用される場合、用語“治療的に有効な量”は、所望の生物学的反応を発揮する物質（例えば、治療剤、組成物及び／又は製剤）の量を意味する。幾つかの態様において、物質の治療的に有効な量は、疾病、疾患、及び／又は症状に罹った又はそれに感受性である患者に投与した場合、疾病、疾患、及び／又は症状の一つ又はそれより多い徴候を、治療、診断、予防、及び／又は遅延及び／又は緩和するために十分な量である。当業者によって認識されるものであるように、物質の有効な量は、所望する生物学的終点、放出される物質、標的細胞又は組織、等のような因子によって変化することができる。例えば、疾病、疾患、及び／又は症状を治療するための製剤の有効な量は、疾病、疾患、及び／又は症状の一つ又はそれより多い徴候又は特徴を、緩和、寛解、解放、阻害、予防、発症を遅延、重篤度を軽減及び／又は発生率を減少する量である。更に、有効な量は、治療計画内で一回投与又は多数回投与によって投与することができる。幾つかの態様において、個々の投与又は組成物は、これらが、治療計画の文脈における投与量として有効な量を含有する場合、“治療的に有効な量”を含有すると考えられる。投与量又は量は、これが、患者の集団に投与された場合、統計的に有意な有効性を示すことが証明されるか、又は証明されている場合、有効であると考えることができ；本明細書中に記載される

ような治療的に有効であると考えられる量のために、特定の個々の患者において特定の結果が達成される必要はないことを当業者は認識するものである。

【００５９】

[0023]本明細書中で使用される場合、用語“治療する”、“治療”、又は“治療すること”は、疾病、疾患、及び／又は症状の一つ又はそれより多い徴候又は特徴の部分的又は完全な緩和、寛解、解放、阻害、重篤度の軽減、及び／又は発生率の減少のために使用されるいずれもの方法を指す。幾つかの態様において、治療は、疾病、疾患、及び／又は症状の初期の徴候のみを示す患者に、疾病、疾患、及び／又は症状に伴う病態を発症する危険性を減少する目的のために行うことができる。

【００６０】

[0024]本明細書中で使用される場合、用語“予防する”、“予防”、又は“予防すること”は、疾病、疾患、及び／又は症状の臨床的徴候を起こすことを発症しない、即ち、疾病、疾患、及び／又は症状に暴露された、又はそれに罹りやすくされることができるが、しかし疾病、疾患、及び／又は症状の徴候を経験又はそれを示していない患者において、疾病、疾患、及び／又は症状の発症を遅延又は阻害することを意味する。予防は、疾病、疾患、及び／又は症状の徴候を示していない患者への投与を含む。

【００６１】

[0025]用語、化合物の“立体化学的な異性体の形態”は、本明細書中で使用される場合、同一配列の結合によって結合された同一原子で構成されているが、しかし化合物が保有することができる相互転換不可能な異なった三次元の構造を有する全ての可能な化合物を含む。本発明は、設計された化合物のそれぞれの、そしてことごとくの立体化学的異性体の形態を包含する。更に、本発明は、純粋な形態及び／又はラセミ混合物を含む互いのいずれもの組合せの、全てのこのような立体化学的異性体の形態（例えば、全てのジアステレオ異性体及び／又は鏡像異性体）を包含する。

【００６２】

[0026]本明細書中で提供される幾つかの化合物は、互変異性の形態で存在することができる。このような形態は、示される化学式中に明確に示されているか否かに関わらず、本発明によって包含される。

【００６３】

[0027] 本発明の化合物は、当技術において既知のように、“プロドラッグ”の形態で提供することができる。普通に知られるプロドラッグ誘導体の例に対しては：

ａ） Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５）ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，４２：３０９－３９６，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｋ．Ｗｉｄｄｅｒ，ｅｔ ａｌ （Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８５）；

ｂ） Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｅｎ；

ｃ） Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｃｈａｐｔｅｒ ５ “Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ”，ｂｙ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，ｐ．１１３－１９１（１９９１）；

ｄ） Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，８：１－３８（１９９２）；

ｅ） Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，ｅｔ ａｌ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，７７：２８５（１９８８）；及び

ｆ） Ｎ．Ｋａｋｅｙａ，ｅｔ ａｌ，Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ，３２：６９２（１９８４）を参照されたい。本発明の化合物に関して本明細書中に記載される方法及び構造は、例えば、記載される化合物の医薬的に受容可能な酸又は塩基付加塩、プロドラッグ、互変異性の形態、及び／又は立体異性体の形態に適用することができる。

【００６４】

[0028]用語“脂肪族”又は“脂肪族基”は、本明細書中で使用される場合、完全に飽和

の、又は一つ若しくはそれより多い不飽和の単位を含有する直鎖（即ち、非分枝鎖）或いは分枝鎖の置換された又は非置換の炭化水素鎖、或いは完全に飽和の、又は一つ若しくはそれより多い不飽和の単位を含有するが、しかし芳香族ではない、単環式炭化水素又は二環式炭化水素（更に本明細書中で“炭素環”、“脂環式”又は“シクロアルキル”とも呼ばれる）を意味し、これは、分子の残りに対して一つの接続点を有する。他に規定しない限り、脂肪族基は、１－１２個の脂肪族炭素原子を含有する。幾つかの態様において、脂肪族基は、１－６個の脂肪族炭素原子を含有する。幾つかの態様において、脂肪族基は、１－５個の脂肪族炭素原子を含有する。他の態様において、脂肪族基は、１－４個の脂肪族炭素原子を含有する。なお他の態様において、脂肪族基は、１－３個の脂肪族炭素原子を含有し、そしてなお他の態様において、脂肪族基は、１－２個の脂肪族炭素原子を含有する。幾つかの態様において、“脂環式”（或いは“炭素環”又は“シクロアルキル”）は、完全に飽和の、又は一つ若しくはそれより多い不飽和の単位を含有するが、しかし芳香族ではない単環式C_3－C_6炭化水素を指し、これは、分子の残りに対して一つの接続点を有する。適した脂肪族基は、制約されるものではないが、直鎖又は分枝鎖の、置換された又は非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル基及び、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル又は（シクロアルキル）アルケニルのようなこれらの混成物を含む。

【００６５】

[0029]用語“低級アルキル”は、C_{1-4}直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、及びｔｅｒｔ－ブチルである。

【００６６】

[0030]用語“低級ハロアルキル”は、一つ又はそれより多いハロゲン原子で置換されたC_{1-4}直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。

[0031]用語“異種原子”は、一つ又はそれより多い酸素、硫黄、窒素、リン、又はケイ素（窒素、硫黄、リン、又はケイ素の酸化された形態；いずれもの塩基性窒素の第四化合物の形態或いは；複素環の置換可能な窒素、例えばＮ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリル中のような）、ＮＨ（ピロリジニル中のような）又はNR^+（Ｎ－置換ピロリジニルのような）を含む）を意味する。

【００６７】

[0032]用語“不飽和”は、本明細書中で使用される場合、分子が、一つ又はそれより多い不飽和の単位を有することを意味する。

[0033]用語“アルキレン”は、飽和の二価のアルキル基を指す。“アルキレン鎖”は、ポリメチレン基、即ち、－（CH_2）$_n$－であり、ここにおいて、ｎは正の整数、好ましくは１ないし６、１ないし４、１ないし３、１ないし２、又は２ないし３である。置換されたアルキレン鎖は、一つ又はそれより多いメチレンの水素原子が、置換基で置換されたポリメチレン基である。適した置換基は、置換された脂肪族基のために以下に記載されるものを含む。

【００６８】

[0034]用語“アルケニレン”は、二価のアルケニル基を指す。置換されたアルケニレン鎖は、一つ又はそれより多い水素原子が置換基で置換された少なくとも一つの二重結合を含有するポリメチレン基である。適した置換基は、以下に置換された脂肪族基のために記載されるものを含む。

【００６９】

[0035]単独で、或いは“アラルキル”、“アラルコキシ”、又は“アリールオキシアルキル”中のような大きい分子の一部として使用される用語“アリール”は、合計５ないし１４個の環のメンバーを有する単環式又は二環式環系を指し、ここにおいて、系の少なくとも一つの環は、芳香族であり、そしてここにおいて、系のそれぞれの環は、３ないし７個の環のメンバーを含有する。用語“アリール”は、用語“アリール環”と互換的に使用することができる。本発明のある態様において、“アリール”は、制約されるものではな

いが、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシル等を含む芳香族環系を指し、これは、一つ又はそれより多い置換基を保有することができる。更に用語“アリール”の範囲に含まれるものは、これが本明細書中で使用される場合、芳香族環が、一つ又はそれより多いインダニル、フタルイミジル、ナフチミジル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロナフチル、等のような非芳香族環に縮合された基である。

【００７０】

[0036]単独で、又はより大きい分子、例えば、“ヘテロアラルキル”、又は“ヘテロアラルコキシ”の一部として使用される用語“ヘテロアリール”及び“ヘテロアラー”は、５ないし１０個の環の原子、好ましくは５、６、又は９個の環の原子；環式の配列中で共有される６、１０、又は１４個のπ電子を有し；そして炭素原子に加えて、１ないし５個の異種原子を有する基を指す。用語“異種原子”は、窒素、酸素、又は硫黄を指し、そして窒素及び硫黄のいずれもの酸化された形態、及び塩基性窒素のいずれもの第四化合物の形態を含む。ヘテロアリール基は、制約されるものではないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、及びプテリジニルを含む。用語“ヘテロアリール”及び“ヘテロアラー”は、本明細書中で使用される場合、更にヘテロ芳香族環が、一つ又はそれより多いアリール、脂環式、又はヘテロシクリル環に縮合している基を含み、ここで、接続のラジカル又は点は、ヘテロ芳香族環である。非制約的な例は、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、クロマニル、及びピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オンを含む。ヘテロアリール基は、単環又は二環式であることができる。用語“ヘテロアリール”は、用語“ヘテロアリール環”、“ヘテロアリール基”、又は“ヘテロ芳香族”と互換的に使用することができ、この用語のいずれもは、所望により置換されていてもよい環を含む。用語“ヘテロアラルキル”は、ヘテロアリールによって置換されたアルキル基を指し、ここにおいて、アルキル及びヘテロアリールの部分は、独立に所望により置換されていてもよい。

【００７１】

[0037]本明細書中で使用される場合、用語“複素環”、“ヘテロシクリル”、“複素環ラジカル”、及び“複素環式環”は、互換的に使用され、そして安定な５ないし７員の単環式又は７－１０員の二環式複素環分子を指し、これは、飽和又は部分的に飽和のいずれかであり、そして炭素原子に加えて、一つ又はそれより多い、好ましくは１ないし４個の上記で定義したとおりの異種原子を有する。複素環の環の原子を参照して使用される場合、用語“窒素”は、置換された窒素を含む。例として、酸素、硫黄又は窒素から選択される０－３個の異種原子を有する飽和又は部分的に不飽和の環において、窒素は、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリル中のような）、ＮＨ（ピロリジニル中のような）、又は$^{+}$ＮＲ（Ｎ－置換ピロリジニルのような）を含む）であることができる。

【００７２】

[0038]複素環式環は、それが安定な構造をもたらすいずれもの異種原子又は炭素原子においてそのペンダント基に接続することができ、そしていずれもの環の原子は、所望により置換されていることができる。このような飽和又は部分的に不飽和の複素環式ラジカルの例は、制約されるものではないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びキヌクリジニルを含む。用語“複素環”、“ヘテロシクリル”、“ヘテロシクリル環”、

“複素環基”、“複素環式分子”、及び“複素環ラジカル”は、本明細書中で互換的に使用され、そして更にヘテロシクリル環が、一つ又はそれより多いインドリニル、３Ｈ－インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロキノリニルのようなアリール、ヘテロアリール又は脂環式環に縮合している基を含み、ここで、接続のラジカル又は点は、ヘテロシクリル環である。ヘテロシクリル基は、単環又は二環式であることができる。用語“ヘテロシクリルアルキル”は、ヘテロシクリルによって置換されたアルキル基を指し、ここにおいて、アルキル及びヘテロシクリル部分は、独立に所望により置換されていてもよい。

【００７３】

[0039]本明細書中で使用される場合、用語“部分的に不飽和の”は、少なくとも一つの二重又は三重結合を含む環の分子を指す。用語“部分的に不飽和の”は、多数の不飽和の部位を有する環を包含することを意図するが、しかし本明細書中で定義されるような、アリール又はヘテロアリール分子を含むことは意図していない。

【００７４】

[0040]本明細書中で使用される場合、用語“原子価”は、考慮下の元素の原子又は断片と結合することができる、或いはそれに対してこの元素の原子が置換することができる一価原子（本来、水素又は塩素原子）の最大の数として定義される。従って、用語“一価”は、本明細書中で使用される場合、一つの他の原子又は断片と結合することができる原子又は断片を指す。用語“二価”は、本明細書中で使用される場合、二つの他の原子又は断片と結合することができる原子又は断片を指す。

【００７５】

[0041]本明細書中に記載するように、本発明の化合物は、“所望により置換されていてもよい”分子を含有することができる。一般的に、用語“置換された”は、用語“所望により”によって先行されているか否かに関わらず、指定された分子の一つ又はそれより多い水素が、適した置換基で置換されていることを意味する。他に示さない限り、“所望により置換されていてもよい”基は、その基のそれぞれの置換可能な位置において適した置換基を有することができ、そして与えられた構造の一つより多い位置が、規定された群から選択される一つより多い置換基で置換されることができる場合、置換基は、あらゆる位置において同一であるか、又は異なっていることができる。本発明によって目論まれる置換基の組合せは、好ましくは安定な、又は化学的に実行可能な化合物をもたらすものである。用語“安定な”は、本明細書中で使用される場合、その製造、検出、及び、ある態様においては、その回収、精製、並びに本明細書中に開示される一つ又はそれより多い目的にための使用を可能にする条件に晒された場合、実質的に変化しない化合物を指す。

【００７６】

[0042]“所望により置換されていてもよい”基の置換可能な炭素原子上の適した一価の置換基は、独立に重水素（本明細書中で‘Ｄ’と記す）、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-4}R^{\circ}$；－（CH_2）$_{0-4}OR^{\circ}$；－Ｏ（CH_2）$_{0-4}R^{\circ}$，－Ｏ－（CH_2）$_{0-4}C$（Ｏ）OR°；－（CH_2）$_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$；－（CH_2）$_{0-4}SR^{\circ}$；R°で置換されていることができる－（CH_2）$_{0-4}$Ｐｈ；R°で置換されていることができる－（CH_2）$_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$Ｐｈ；R°で置換されていることができる－ＣＨ＝ＣＨＰｈ；R°で置換されていることができる－（CH_2）$_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$－ピリジル；－NO_2；－ＣＮ；－N_3；－（CH_2）$_{0-4}N(R^{\circ})_2$；－（CH_2）$_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$；－Ｎ（$R^{\circ}$）Ｃ（Ｓ）$R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}{}_2$；－Ｎ（$R^{\circ}$）Ｃ（Ｓ）$NR^{\circ}{}_2$；－（$CH_2$）$_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$；－Ｎ（$R^{\circ}$）Ｎ（$R^{\circ}$）Ｃ（Ｏ）$R^{\circ}$；－Ｎ（$R^{\circ}$）Ｎ（$R^{\circ}$）Ｃ（Ｏ）$NR^{\circ}{}_2$；－Ｎ（$R^{\circ}$）Ｎ（$R^{\circ}$）Ｃ（Ｏ）$OR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}C(O)R^{\circ}$；－Ｃ（Ｓ）$R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}C(O)OR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}C(O)SR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}{}_3$；－（$CH_2$）$_{0-4}OC(O)R^{\circ}$；－ＯＣ（Ｏ）（$CH_2$）$_{0-4}$ＳＲ－、ＳＣ（Ｓ）$SR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}SC(O)R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}C(O)NR^{\circ}{}_2$；－Ｃ（Ｓ）$NR^{\circ}{}_2$；－Ｃ（Ｓ

）ＳＲ○；－ＳＣ（Ｓ）ＳＲ○、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＣ（Ｏ）ＮＲ○$_2$；－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＲ○）Ｒ○；－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ○；－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ○；－Ｃ（ＮＯＲ○）Ｒ○；－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＳＳＲ○；－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ○；－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＲ○；－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｒ○；－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ○$_2$；－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｓ（Ｏ）Ｒ○；－Ｎ（Ｒ○）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ○$_2$；－Ｎ（Ｒ○）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ○；－Ｎ（ＯＲ○）Ｒ○；－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ○$_2$；－Ｐ（Ｏ）$_2$Ｒ○；－Ｐ（Ｏ）Ｒ○$_2$；－ＯＰ（Ｏ）Ｒ○$_2$；－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ○）$_2$；ＳｉＲ○$_3$；－（Ｃ$_{1-4}$直鎖又は分枝鎖アルキレン）Ｏ－Ｎ（Ｒ○）$_2$；又は－（Ｃ$_{1-4}$直鎖又は分枝鎖アルキレン）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｎ（Ｒ○）$_2$であり、ここにおいて、それぞれのＲ○は、以下に定義するように置換されていることができ、そして独立に水素、重水素、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、－ＣＨ$_2$－（５－６員のヘテロアリール環）、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する５－６員の飽和の、部分的に不飽和の、或いはアリールの環であるか、或いは、上記の定義に関わらず、Ｒ○の二つの独立の出現は、その介在原子（類）と一緒に選択されて、３－１２員の飽和の、部分的に不飽和の、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有するアリールの単環又は二環式環を形成し、これは、以下に定義するように置換されていることができる。

【００７７】

[0043] Ｒ○（又はＲ○の二つの独立の出現を、その介在原子と一緒に選択することによって形成された環）上の適した一価の置換基は、独立に水素、重水素、ハロゲン、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｒ●、－（ハロＲ●）、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＣＨ（ＯＲ●）$_2$；－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＳＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＳＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＨ$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＨＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＲ●$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＳｉＲ●$_3$、－ＯＳｉＲ●$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ●、－（Ｃ$_{1-4}$直鎖又は分枝鎖アルキレン）Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、又は－ＳＳＲ●であり、ここにおいて、それぞれのＲ●は、非置換であるか、或いは“ハロ”によって先行されている場合のみ、一つ又はそれより多いハロゲンで置換され、そしてＣ$_{1-4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する５－６員の飽和の、部分的に不飽和の、或いはアリールの環から独立に選択される。Ｒ○の飽和の炭素上の適した二価の置換基は、＝Ｏ及び＝Ｓを含む。

【００７８】

[0044]“所望により置換されていてもよい”基の飽和の炭素原子上の適した二価の置換基は、以下：＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮＲ＊$_2$、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）Ｒ＊、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ＊、＝ＮＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ＊、＝ＮＲ＊、＝ＮＯＲ＊、－Ｏ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2-3}$Ｏ－、又は－Ｓ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2-3}$Ｓ－を含み、ここにおいて、Ｒ＊のそれぞれの独立の出現は、水素、以下に定義されように置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族から選択されるか、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する、非置換の５－６員の飽和の、部分的に不飽和の、又はアリールの環であることができる。“所望により置換されていてもよい”基の隣接する置換可能な炭素に結合する適した二価の置換基は：－Ｏ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2-3}$Ｏ－を含み、ここにおいて、Ｒ＊のそれぞれの独立の出現は、水素、以下に定義するように置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族から選択されるか、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する、非置換の５－６員の飽和の、部分的に不飽和の、又はアリールの環であることができる。

【００７９】

[0045]Ｒ＊の脂肪族基上の適した置換基は、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、又は－ＮＯ$_2$を含み、ここにおいて、それぞれのＲ●は、非置換であるか、又は“ハロ”によって先行されている場合のみ、一つ又はそれより多い

ハロゲンで置換され、そして独立にC_{1-4}脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0-1}$Ｐｈ、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する５－６員の飽和の、部分的に不飽和の、或いはアリールの環である。

【００８０】

[0046]“所望により置換されていてもよい”基の置換可能な窒素上の適した置換基は、－$R^{\dagger}$、－$NR^{\dagger}_2$、－C（O）$R^{\dagger}$、－C（O）$OR^{\dagger}$、－C（O）C（O）$R^{\dagger}$、－C（O）CH_2C（O）$R^{\dagger}$、－S（O）$_2R^{\dagger}$、－S（O）$_2NR^{\dagger}_2$、－C（S）$NR^{\dagger}_2$、－C（NH）$NR^{\dagger}_2$、又は－N（$R^{\dagger}$）S（O）$_2R^{\dagger}$を含み；ここにおいて、それぞれの$R^{\dagger}$は、独立に水素、以下に定義するように置換されていることができるC_{1-6}脂肪族、非置換の－ＯＰｈ、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する５－６員の飽和の、部分的に不飽和の、或いはアリールの環であるか、或いは上記の定義にもかかわらず、$R^{\dagger}$の二つの独立の出現は、その介在原子（類）と一緒に選択されて、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する、非置換の３－１２員の飽和の、部分的に不飽和の、又はアリールの単環又は二環式環を形成する。

【００８１】

[0047]$R^{\dagger}$の脂肪族基上の適した置換基は、独立にハロゲン、－$R^{\bullet}$、－（ハロ$R^{\bullet}$）、－ＯＨ、－$OR^{\bullet}$、－O（ハロ$R^{\bullet}$）、－ＣＮ、－C（O）ＯＨ、－C（O）$OR^{\bullet}$、－NH_2、－$NHR^{\bullet}$、－$NR^{\bullet}_2$、又は－NO_2であり、ここにおいて、それぞれの$R^{\bullet}$は、非置換であるか、或いは“ハロ”によって先行されている場合のみ、一つ又はそれより多いハロゲンで置換され、そして独立に、C_{1-4}脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0-1}$Ｐｈ、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する５－６員の飽和の、部分的に不飽和の、或いはアリールの環である。

【００８２】

[0048]用語“保護基”は、本明細書中で使用される場合、当技術において公知であり、そして本明細書中にその全てが参考文献として援用される、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，3rd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９中に詳細に記載されているものを含む。適したアミノ保護基は、メチルカルバメート、エチルカルバメート、９－フルオレニルメチルカルバメート（Ｆｍｏｃ）、９－（２－スルホ）フルオレニルメチルカルバメート、９－（２，７－ジブロモ）フルオレニルメチルカルバメート、２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチルカルバメート（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、４－メトキシフェナシルカルバメート（Ｐｈｅｎｏｃ）、２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（Ｔｒｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルカルバメート（Ｔｅｏｃ）、２－フェニルエチルカルバメート（ｈＺ）、１－（１－アダマンチル）－１－メチルエチルカルバメート（Ａｄｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－ハロエチルカルバメート、１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチルカルバメート（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（ＴＣＢＯＣ）、１－メチル－１－（４－ビフェニリル）エチルカルバメート（Ｂｐｏｃ）、１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチルカルバメート（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、２－（２’－及び４’－ピリジル）エチルカルバメート（Ｐｙｏｃ）、２－（Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボキシアミド）エチルカルバメート、ｔ－ブチルカルバメート（ＢＯＣ）、１－アダマンチルカルバメート（Ａｄｏｃ）、ビニルカルバメート（Ｖｏｃ）、アリルカルバメート（Ａｌｌｏｃ）、１－イソプロピルアリルカルバメート（Ｉｐａｏｃ）、シンナミルカルバメート（Ｃｏｃ）、４－ニトロシンナミルカルバメート（Ｎｏｃ）、８－キノリルカルバメート、Ｎ－ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート（Ｃｂｚ）、ｐ－メトキシベンジルカルバメート（Ｍｏｚ）、ｐ－ニトロベンジルカルバメート、ｐ－ブロモベンジルカルバメート、ｐ－クロロベンジルカルバメート、２，４－ジクロロベンジルカルバメート、４－メチルスルフィニルベ

ンジルカルバメート（Ｍｓｚ）、９－アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、２－メチルチオエチルカルバメート、２－メチルスルホニルエチルカルバメート、２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチルカルバメート、［２－（１，３－ジチアニル）］メチルカルバメート（Ｄｍｏｃ）、４－メチルチオフェニルカルバメート（Ｍｔｐｃ）、２，４－ジメチルチオフェニルカルバメート（Ｂｍｐｃ）、２－ホスホニオエチルカルバメート（Ｐｅｏｃ）、２－トリフェニルホスホニオプロピルカルバメート（Ｐｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－シアノエチルカルバメート、ｍ－クロロ－ｐ－アシルオキシベンジルカルバメート、ｐ－（ジヒドロキシボリル）ベンジルカルバメート、５－ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバメート、２－（トリフルオロメチル）－６－クロモニルメチルカルバメート（Ｔｃｒｏｃ）、ｍ－ニトロフェニルカルバメート、３，５－ジメトキシベンジルカルバメート、ｏ－ニトロベンジルカルバメート、３，４－ジメトキシ－６－ニトロベンジルカルバメート、フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチルカルバメート、フェノチアジニル－（１０）－カルボニル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノカルボニル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオカルボニル誘導体、ｔ－アミルカルバメート、Ｓ－ベンジルチオカルバメート、ｐ－シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、ｐ－デシルオキシベンジルカルバメート、２，２－ジメトキシカルボニルビニルカルバメート、ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキシアミド）ベンジルカルバメート、１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキシアミド）プロピルカルバメート、１，１－ジメチルプロピニルカルバメート、ジ（２－ピリジル）メチルカルバメート、２－フラニルメチルカルバメート、２－ヨードエチルカルバメート、イソボルニル（ｉｓｏｂｏｒｙｎｌ）カルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジルカルバメート、１－メチルシクロブチルカルバメート、１－メチルシクロヘキシルカルバメート、１－メチル－１－シクロプロピルメチルカルバメート、１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－フェニルエチルカルバメート、１－メチル－１－（４－ピリジル）エチルカルバメート、フェニルカルバメート、ｐ－（フェニルアゾ）ベンジルカルバメート、２，４，６－トチ－ｔ－ブチルフェニルカルバメート、４－（トリメチルアンモニウム）ベンジルカルバメート、２，４，６－トリメチルベンジルカルバメート、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、３－フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、３－ピリジルカルボキシアミド、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、ｐ－フェニルベンズアミド、ｏ－ニトロフェニルアセトアミド、ｏ－ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、（Ｎ’－ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ）アセトアミド、３－（ｐ－ヒドロキシフェニル）プロパンアミド、３－（ｏ－ニトロフェニル）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－ニトロフェノキシ）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－フェニルアゾフェノキシ）プロパンアミド、４－クロロブタンアミド、３－メチル－３－ニトロブタンアミド、ｏ－ニトロシンナミド、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、ｏ－ニトロベンズアミド、ｏ－（ベンゾイルオキシメチル）ベンズアミド、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、Ｎ－フタルイミド、Ｎ－ジチアスクシンイミド（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物（ＳＴＡＢＡＳＥ）、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロリン（ｐｙｒｏｏｌｉｎ）－３－イル）アミン、第四アンモニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチル

アミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｃｍ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレンアミン、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピリデンアミン、Ｎ－ｐ－ニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリチリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリチリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ－［フェニル（ペンタカルボニルクロム－又はタングステン）カルボニル］アミン、Ｎ－銅キレート、Ｎ－亜鉛キレート、Ｎ－ニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミンＮ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ジアルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、ｏ－ニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）、ｐ－トルエンスルホンアミド（Ｔｓ）、ベンゼンスルホンアミド、２，３，６－トリメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｒ）、２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｂ）、２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｐｍｅ）、２，３，５，６－テトラメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｃ）、４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｂｓ）、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｓ）、２，６－ジメトキシ－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ｉＭｄｓ）、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－スルホンアミド（Ｐｍｃ）、メタンスルホンアミド（Ｍｓ）、β－トリメチルシリルエタンスルホンアミド（ＳＥＳ）、９－アントラセンスルホンアミド、４－（４’，８’－ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（ＤＮＭＢＳ）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルスルホンアミドを含む。

【００８３】

[0049]適当に保護されたカルボン酸は、制約されるものではないが、シリル－、アルキル－、アルケニル－、アリール－、及びアリールアルキルで保護されたカルボン酸を更に含む。適したシリル基の例は、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、等を含む。適したアルキル基の例は、メチル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、トリチル、ｔ－ブチル、テトラヒドロピラン－２－イルを含む。適したアルケニル基の例は、アリルを含む。適したアリール基の例は、所望により置換されていてもよいフェニル、ビフェニル、又はナフチルを含む。適したアリールアルキル基の例は、所望により置換されていてもよいベンジル（例えば、ｐ－メトキシベンジル（ＭＰＭ）、３，４－ジメトキシベンジル、Ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル）並びに２－及び４－ピコリルを含む。

【００８４】

[0050]適したヒドロキシル保護基は、メチル、メトキシメチル（ＭＯＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、ｔ－ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（ＳＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル（ＰＭＢＭ）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアイアコールメチル（ＧＵＭ）、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル（ＰＯＭ）、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥ

ＭＯＲ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルＳ，Ｓジオキシド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル（ＣＴＭＰ）、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－トリメチルシリルエチル、２－（フェニルセレニル）エチル、ｔ－ブチル、アリル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェナシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４’’－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４’’－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾール－１－イル）ビス（４’，４’’－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジチオラン－２－イル、ベンゾイソチアゾリルＳ，Ｓジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロイルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジエチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルヘキシルシリル（ｄｉｍｅｔｈｙｌｔｈｅｘｙｌｓｉｌｙｌ）、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＢＭＰＳ）、ホルメート、ベンジルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、ｐ－クロロフェノキシアセテート、３－フェニルプロピオネート、４－オキソペンタノエート（レブリネート）、４，４－（エチレンジチオ）ペンタノエート（レブリノイルジチオアセタール）、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、４－メトキシクロトネート、ベンゾエート、ｐ－フェニルベンゾエート、２，４，６－トリメチルベンゾエート（メシトエート）、アルキルメチルカーボネート、９－フルオレニルメチルカーボネート（Ｆｍｏｃ）、アルキルエチルカーボネート、アルキル２，２，２－トリクロロエチルカーボネート（Ｔｒｏｃ）、２－（トリメチルシリル）エチルカーボネート（ＴＭＳＥＣ）、２－（フェニルスルホニル）エチルカーボネート（Ｐｓｅｃ）、２－（トリフェニルホスフィノ）エチルカーボネート（Ｐｅｏｃ）、アルキルイソブチルカーボネート、アルキルブチルカーボネート　アルキルアリルカーボネート、アルキルｐ－ニトロフェニルカーボネート、アルキルベンジルカーボネート、アルキルｐ－メトキシベンジルカーボネート、アルキル３，４－ジメトキシベンジルカーボネート、アルキルｏ－ニトロベンジルカーボネート、アルキルｐ－ニトロベンジルカーボネート、アルキルＳ－ベンジルチオカーボネート、４－エトキシ－１－ナフチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、２－インドベンゾエート、４－アジドブチレート、４－ニトロ－４－メチルペンタノエート、ｏ－（ジブロモメチル）ベンゾエート、２－ホルミルベンゼンスルホネート、２－（メチルチオメトキシ）エチル、４－（メチルチオメトキシ）ブチレート、２－（メチルチオメトキシ

メチル）ベンゾエート、２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシアセテート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセテート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシネート、（Ｅ）－２－メチル－２－ブタノエート、ｏ－（メトキシカルボニル）ベンゾエート、α－ナフトエート、ニトレート、アルキルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルＮ－フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル２，４－ジニトロフェニルスルフェネート、サルフェート、メタンスルホネート（メシレート）、ベンジルスルホネート、及びトシレート（Ｔｓ）を含む。１，２－又は１，３－ジオールを保護するために、保護基は、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、１－ｔ－ブチルエチリデンケタール、１－フェニルエチリデンケタール、（４－メトキシフェニル）エチリデンアセタール、２，２，２－トリクロロエチリデンアセタール、アセトニド、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリデンケタール、ベンジリデンアセタール、ｐ－メトキシベンジリデンアセタール、２，４－ジメトキシベンジリデンケタール、３，４－ジメトキシベンジリデンアセタール、２－ニトロベンジリデンアセタール、メトキシメチレンアセタール、エトキシメチレンアセタール、ジメトキシメチレンオルトエステル、１－メトキシエチリデンオルトエステル、１－エトキシエチリデンオルトエステル、１，２－ジメトキシエチリデンオルトエステル、α－メトキシベンジリデンオルトエステル、１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチリデン誘導体、α－（Ｎ，Ｎ’－ジメチルアミノ）ベンジリデン誘導体、２－オキサシクロペンチリデンオルトエステル、ジ－ｔ－ブチルシリレン基（ＤＴＢＳ）、１，３－（１，１，３，３－テトライソプロピルジシロキサニリデン）誘導体（ＴＩＰＤＳ）、テトラ－ｔ－ブトキシジシロキサン－１，３－ジイリデン誘導体（ＴＢＤＳ）、環式カーボネート、環式ボロネート、エチルボロネート、及びフェニルボロネートを含む。

【００８５】

[0051]ある種の提供される化合物は、特別な幾何又は立体異性体の形態で存在することができる。本発明は、ｃｉｓ－及びｔｒａｎｓ－異性体、Ｒ－及びＳ－鏡像異性体、ジアステレオ異性体、（Ｄ）－異性体、（Ｌ）－異性体、これらのラセミ混合物、及び他のこれらの混合物を含む全てのこのような化合物を、本発明の範囲に入るものとして意図している。更なる不斉炭素原子が、アルキル基のような置換基中に存在することができる。全てのこのような異性体、並びにこれらの混合物は、本発明に含まれることを意図している。ある態様において、本発明は、化合物が単一の立体異性体である本明細書中に概略記載される構造のいずれかによって表される化合物に関する。

【００８６】

[0052]本明細書中に記載される化合物の意図される均等物は、他の方法でこれに対応し、そして化合物の効力に不都合に影響しない置換基の一つ又はそれより多い簡単な変更が行われた同じ一般的なその特質を有する化合物を含む。一般的に、提供される化合物は、例えば以下に記載されるような一般的な反応スキーム中に例示されている方法、又はその改変によって、容易に入手可能な出発物質及び試薬、並びに慣用的な合成方法を使用して調製することができる。これらの反応において、それら自体既知であるが、しかし本明細書中に記述されていない変法の使用を行うことも、更に可能である。

【００８７】

[0053]本発明の目的のために、化学元素は、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，６７ｔｈ Ｅｄ．，１９８６－８７の見返しのＣＡＳ版元素周期表によって確認している。

【００８８】

[0054]もう一つの側面において、本発明は、治療的に有効な量の一つ又はそれより多い本明細書中に記載される化合物を、一つ又はそれより多い医薬的に受容可能な担体（添加剤）及び／又は希釈剤と一緒に処方されて含んでなる医薬組成物を提供する。本明細書中で詳細に記載されるように、本発明の医薬組成物は、次：経口投与、例えば水薬（水性又

は非水性溶液或いは懸濁液）、錠剤、例えば、頬側、舌下、及び全身的吸収を標的とするもの、巨丸薬、散薬、顆粒、舌への適用のためのペースト；非経口投与、例えば皮下、筋肉内、静脈内、又は硬膜外注射による、例えば滅菌溶液又は懸濁液、或いは持続放出製剤として；局所適用、例えばクリーム、軟膏、又は制御放出貼布又は皮膚、肺、又は口腔空洞に適用する噴霧剤として；膣内又は直腸内に、例えばペッサリー、クリーム又はフォームとして；舌下；眼；経皮；又は鼻腔、肺及び他の粘膜表面のために適合されたものを含む固体又は液体の形態の投与のために特別に処方することができる。

【００８９】

[0055]表現“医薬的に受容可能な”は、健全な医学的判断の範囲内にあり、ヒト及び動物の組織と接触する使用のために適した、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題或いは合併症を伴わず、妥当な利益／危険性比で釣り合った化合物、物質、組成物、及び／又は剤形を指すために本明細書中で使用される。

【００９０】

[0056]表現“医薬的に受容可能な担体”は、本明細書中で使用される場合、液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、或いは主題化合物を、一つの器官、又は身体の一部からもう一つの器官、又は身体の一部に運搬又は輸送することに関係する溶媒カプセル化物質のような医薬的に受容可能な物質、組成物又はベヒクルを意味する。それぞれの担体は、製剤の他の成分と適合性であり、そして患者に対して有害ではないという意味において“受容可能”でなければならない。医薬的に受容可能な担体として役立つことができる物質の幾つかの例は：ラクトース、グルコース及びスクロースのような糖；コーンスターチ及びジャガイモデンプンのようなデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロースのようなセルロース及びその誘導体；粉末トラガカントゴム；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバター及び座薬ワックスのような賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油のような油類；プロピレングリコールのようなグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールのようなポリオール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルのようなエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムのような緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール；ｐＨ緩衝溶液；ポリエステル、ポリカーボネート及び／又はポリ酸無水物；並びに医薬製剤中で使用される他の非毒性の適合性物質を含む。

【００９１】

[0057]本明細書中に記載したように、本発明の化合物のある態様は、アミノ又はアルキルアミノのような塩基性官能基を含有することができ、そして従って、医薬的に受容可能な酸と医薬的に受容可能な塩を形成することが可能である。これに関する用語“医薬的に受容可能な塩”は、提供される化合物の比較的非毒性の無機及び有機酸付加塩を指す。これらの塩は、投薬ベヒクル中で、又は剤形の製造過程中のｉｎ　ｓｉｔｕで、或いはその遊離塩基の形態の本発明の精製された化合物を、適した有機又は無機酸と別個に反応させ、そしてこのようにして形成された塩を、その後の精製中に単離することによって調製することができる。代表的な塩は、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、及びラウリルスルホン酸塩等を含む。例えば、本明細書中に参考文献として援用されるＢｅｒｇｅ　ｅｔ　ａｌ．（１９７７）“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ”，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．６６：１－１９を参照されたい。

【００９２】

[0058]主題の化合物の医薬的に受容可能な塩は、例えば、非毒性の有機又は無機酸からの、化合物の慣用的な非毒性の塩、或いは第四アンモニウム塩を含む。例えば、このような慣用的な非毒性の塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸、等のような無機酸から誘導されるもの；及び酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸

、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イソチオン酸、等のような有機酸から調製される塩を含む。

【００９３】

[0059]他の事例において、提供される化合物は、一つ又はそれより多い酸性の官能基を含むことができ、そして従って、医薬的に受容可能な塩基と医薬的に受容可能な塩を形成することが可能である。用語“医薬的に受容可能な塩”は、これらの場合、本発明の化合物の比較的非毒性の無機及び有機塩基付加塩を指す。これらの塩は、同様に投与ベヒクル中で、又は剤形の製造過程中にｉｎ　ｓｉｔｕで、或いはその遊離酸の形態の精製された化合物を、医薬的に受容可能な金属カチオンの水酸化物、炭酸塩又は重炭酸塩、アンモニア、或いは医薬的に受容可能な有機の第一、第二又は第三アミンのような適した塩基と、別個に反応させることによって調製することができる。適当な塩基塩の形態は、例えば、アンモニウム塩、アルカリ及びアルカリ土類金属塩、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩等、有機塩基との塩、例えば、ベンザチン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、ヒドラバミン塩、並びに例えば、アルギニン、リシン等のようなアミノ酸との塩を含む。代表的なアルカリ及びアルカリ土類塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム塩等を含む。塩基付加塩の形成のために有用な代表的な有機アミンは、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン等を含む。例えば、上掲のＢｅｒｇｅ　ｅｔ　ａｌ．を参照されたい。湿潤剤、乳化剤並びにラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、並びに着色剤、放出剤、被覆剤、甘味、風味及び賦香剤、保存剤及び抗酸化剤も、更に組成物中に存在することができる。

【００９４】

[0060]表現“非経口投与”及び“非経口的に投与される”は、本明細書中で使用される場合、経腸及び局所投与以外の、通常注射による、そして制約されるものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、角皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、及び胸骨内注射及び注入を含む投与の様式を意味する。

【００９５】

[0061]表現“全身的投与”、“全身的に投与される”、“末梢的投与”、及び“末梢的に投与される”は、本明細書中で使用される場合、化合物、薬物又は他の物質の中枢神経系への直接以外の、それが患者の全身に入り、そして従って代謝及び他の同様な過程を受けるような投与、例えば皮下投与であることを意味する。

【００９６】

[0062]本明細書中で使用される場合、用語“認知障害を持つ患者”は、認知障害と診断されたか、それによって影響されたか、又はその発症の危険性がある患者を指す。認知障害は、いずれもの病因から起こる。認知障害の例示的な原因は、神経変性疾患、神経性疾患、精神医学的疾患、遺伝子性疾患、感染性疾患、代謝性疾患、心血管性疾患、血管性疾患、加齢、外傷、栄養失調、小児期疾患、化学療法、自己免疫性疾患、及び炎症性疾患を含む。認知障害に伴う特別な疾病は、制約されるものではないが、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、心血管性疾患、血管性認知症、多発性硬化症性認知症、パーキンソン病及びパーキンソン病性認知症、レビー小体病、ピック病、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、ＡＩＤＳ及びＡＩＤＳ関連認知症、脳腫瘍、脳病変、癲癇、多発性硬化症、ダウン症候群、レット症候群、進行性核上性麻痺、前頭葉症候群、統合失調症、外傷性脳疾患、冠動脈バイパス移植手術後遺症、電撃痙攣性療法による認知障害、化学療法による認知障害、薬物乱用の履歴による認知障害、注意欠陥性疾患（ＡＤＤ）、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、自閉症、失読症、鬱病、双極性疾患、外傷後ストレス性疾患、無感動、筋無力症、睡眠時無呼吸による執務時中の認知障害、トゥレット症候群、自己免疫

性血管炎、全身性紅斑性狼瘡、リウマチ性多発性筋痛症、肝臓の症状、代謝性疾患、クーフス病、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、貯蔵症、感染性血管炎、梅毒、神経梅毒、ライム病、脳内出血後の合併症、甲状腺機能低下症、Ｂ１２欠乏症、葉酸欠乏症、ナイアシン欠乏症、チアミン欠乏症、水頭症、無酸素症後の合併症、プリオン病（クロイツフェルト－ヤコブ病）、脆弱Ｘ症候群、フェニルケトン尿症、栄養失調症、神経線維腫症、メープルシロップ尿症、高カルシウム血症、甲状腺機能低下症、高カルシウム血症、並びに低血糖症を含む。認知障害の程度は、健康管理の専門家によって評価されることができる。制約されるものではないが、ミニメンタルステート検査、認知症症状評価スケール、及びＡＤＡＳを含む、認知力を評価するための各種の標準化された試験が利用可能である。このような試験は、典型的には認知障害の測定可能な得点を与える。

【００９７】

[0063]本明細書中で使用される場合、用語“鬱病を持つ患者”は、鬱病と診断されたか、それによって影響されたか、又はその発症の危険性がある患者を指す。

[0064]本明細書中で使用される場合、用語“不安症を持つ患者”は、不安症と診断されたか、それによって影響されたか、又はその発症の危険性がある患者を指す。不安症は、各種の原因から起こることができる。マウスの研究に基づけば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、抗不安剤として使用することができる。

【００９８】

３．例示的化合物の説明

[0065]上記で、そして本明細書中で定義するように、以下の式：

【００９９】

【化９】

【０１００】

は、単結合又は二重結合である。幾つかの態様において、以下の式：

【０１０１】

【化１０】

【０１０２】

は、単結合である。幾つかの態様において、以下の式：

【０１０３】

【化１１】

【０１０４】

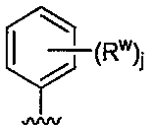
は、二重結合である。

[0066]上記で、そして本明細書中で定義するように、それぞれのV^1、V^2、及びV^3は、独立にＣＨ又はＮであり、ここにおいて、V^1、V^2、及びV^3の少なくとも一つはＮである。幾つかの態様において、V^1はＣＨである。幾つかの態様において、V^1はＮである。幾つかの態様において、V^2はＣＨである。幾つかの態様において、V^2はＮである。幾つかの態様において、V^3はＣＨである。幾つかの態様において、V^3はＮである。幾つかの態様において、V^1、V^2、又はV^3の少なくとも二つはＮである。幾つかの態様において、V^1、V^2、及びV^3のそれぞれはＮである。ある態様において、V^1はＣＨであり、V^2はＣＨであり、そしてV^3はＮである。

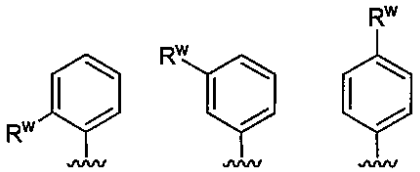
【０１０５】

[0067]上記で、そして本明細書中で定義するように、R^1は、フェニル、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１、２、３、若しくは４個の異種原子を有する５或いは６員の単環式ヘテロアリール環、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０、１、２、３、若しくは４個の異種原子を有する８、９、或いは１０員の二環式環であり、ここにおいて、R^1は、－$(R^w)_j$で所望により置換されていてもよく、ここにおいて、ｊは０、１、２、３、４、又は５である。

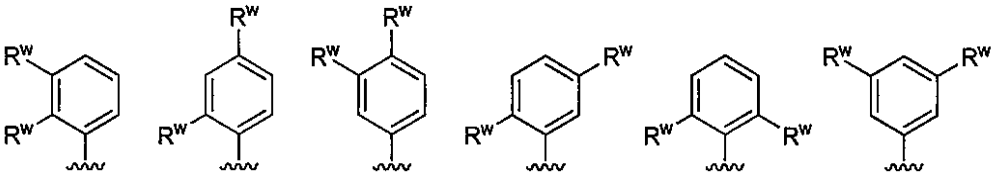
【０１０６】
[0068]幾つかの態様において、R^1は、非置換のフェニルである。幾つかの態様において、R^1は、１、２、３、４、又は５個のR^w基で置換されたフェニルである。幾つかの態様において、R^1は、１、２、又は３個のR^w基で置換されたフェニルである。幾つかの態様において、R^1は、一つのR^w基で置換されたフェニルである。ある態様において、R^1はフェニルであり、そして少なくとも一つのR^wはハロゲンである。ある態様において、R^1はフェニルであり、そして少なくとも一つのR^wは塩素である。
【０１０７】
[0069]幾つかの態様において、R^1は、以下の式：
【０１０８】
【化１２】



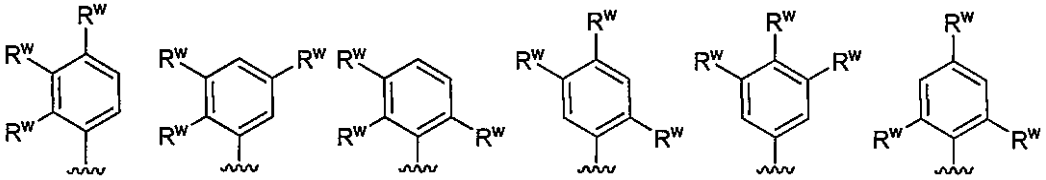
【０１０９】
のものであり、式中、R^w及びｊは、上記で、そして本明細書中で定義されるとおりである。
[0070]幾つかの態様において、R^1は、以下の式：
【０１１０】
【化１３】



【０１１１】
の一つのものである。
[0071]幾つかの態様において、R^1は、以下の式：
【０１１２】
【化１４】

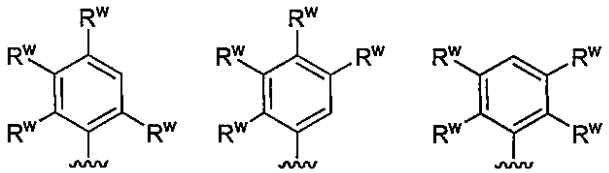


【０１１３】
の一つのものである。
[0072]幾つかの態様において、R^1は、以下の式：
【０１１４】
【化１５】

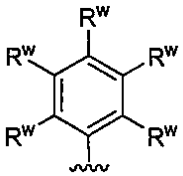


【０１１５】
の一つのものである。
[0073]幾つかの態様において、R^1は、以下の式：

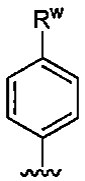
【０１１６】
【化１６】



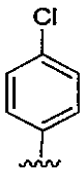
【０１１７】
の一つのものである。
[0074]幾つかの態様において、Ｒ[1]は、以下の式：
【０１１８】
【化１７】



【０１１９】
のものである。
[0075]幾つかの態様において、Ｒ[1]は、以下の式：
【０１２０】
【化１８】



【０１２１】
のものである。
[0076]幾つかの態様において、Ｒ[1]は、以下の式：
【０１２２】
【化１９】



【０１２３】
のものである。
[0077]幾つかの態様において、Ｒ[1]は、非置換のナフチルである。幾つかの態様において、Ｒ[1]は、１、２、３、４、又は５個のＲ[w]基で置換されたナフチルである。幾つかの態様において、Ｒ[1]は、１、２、又は３個のＲ[w]基で置換されたナフチルである。幾つかの態様において、Ｒ[1]は、１個のＲ[w]基で置換されたナフチルである。
【０１２４】
[0078]幾つかの態様において、Ｒ[1]は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１－４個の異種原子を有し、そして１、２、３、４、又は５個のＲ[w]基で所望により置換されていてもよい５或いは６員の単環式ヘテロアリール環である。幾つかの態様において、Ｒ[1]は、窒素、酸素、或いは硫黄から独立に選択される１、２、又は３個の異種原子を有し、そして１又は２個のＲ[w]基で所望により置換されていてもよい５員の単環式ヘテロア

リール環である。他の態様において、R^1は、窒素、酸素、或いは硫黄から独立に選択される１又は２個の異種原子を有し、そして１又は２個のR^w基で所望により置換されていてもよい６員の単環式ヘテロアリール環である。

【０１２５】

[0079]ある態様において、R^1は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０、１、２、３、若しくは４個の異種原子を有し、そして１、２、３、４、又は５個のR^w基で所望により置換されていてもよい８、９、或いは１０員の二環式環である。幾つかの態様において、R^1は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１、２、若しくは３個の異種原子を有し、そして１、２、又は３個のR^w基で所望により置換されていてもよい８員の二環式環である。幾つかの態様において、R^1は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１、２、若しくは３個の異種原子を有し、そして１、２、又は３個のR^w基で所望により置換されていてもよい９員の二環式環である。幾つかの態様において、R^1は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１、２、若しくは３個の異種原子を有し、そして１、２、又は３個のR^w基で所望により置換されていてもよい１０員の二環式環である。幾つかの態様において、R^1は、０、１、又は２個の芳香族環を含んでなり、そして１、２、又は３個のR^w基で所望により置換されていてもよい８、９、或いは１０員の二環式環である。

【０１２６】

[0080]例示的なR^1ヘテロアリール基は、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オン、又はクロマニルを含み、ここにおいてそれぞれの環は、１、２、又は３個のR^w基で所望により置換されていてもよい。

【０１２７】

[0081]ある態様において、R^1は、１、２、３、又は４個のR^w基で所望により置換されていてもよいピリジニル基である。

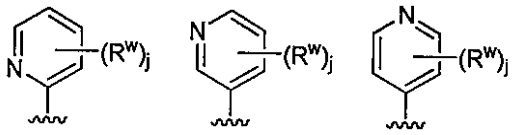
[0082]ある態様において、R^1は、１、２、３、４、又は５個のR^w基で所望により置換されていてもよいナフチルである。

【０１２８】

[0083] 幾つかの態様において、R^1は、以下の式：

【０１２９】

【化２０】



【０１３０】

のいずれか一つのものであり、式中、R^w及びｊは、上記で、そして本明細書中で定義されるとおりである。

[0084]上記で一般的に、そして本明細書中で定義されるように、それぞれのR^wは、－Ｒ、ハロゲン、－ＯＲ、－ＣＮ、－NO_2、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－SO_2Ｒ、－$SO_2N(R')_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＲ’SO_2Ｒ、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－Ｃ（Ｒ）$_3$、又は－Ｓｉ（Ｒ）$_3$から独立に選択さ

れる。

【０１３１】

[0085]幾つかの態様において、少なくとも一つのＲ^{w}基は、独立にＲ、ハロゲン、ＯＲ、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$又はＣ（Ｒ）$_{3}$である。ある態様において、Ｒ^{w}はハロゲンである。

[0086]ある態様において、少なくとも一つのＲ^{w}基は、独立にメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、又はヘキシルである。

【０１３２】

[0087]幾つかの態様において、少なくとも一つのＲ^{w}基は、ハロゲンである。ある態様において、少なくとも一つのＲ^{w}基は、フッ素又は塩素である。幾つかの態様において、Ｒ^{w}は、塩素である。

【０１３３】

[0088]Ｒは、独立に水素、重水素、或いはＣ$_{1-12}$脂肪族、フェニル、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１、２、３、若しくは４個の異種原子を有する５又は６員の単環式ヘテロアリール環、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０、１、２、３、若しくは４個の異種原子を有する８、９、又は１０員の二環式アリール環から選択される、所望により置換されていてもよい基であるか、或いはここにおいて：

同一窒素上の二つのＲは、一緒に選択されて、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される１、２、若しくは３個の異種原子を有する、５又は６員の飽和の、部分的に飽和の、或いは芳香族の環を形成し；

それぞれのＲ’は、Ｒ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ－、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、及び－ＳＯ$_{2}$Ｒから独立に選択される。

【０１３４】

[0089]上記で一般的に、そして本明細書中で定義されるように、Ｒ^{2}は、－Ｒ、ハロゲン、－ＯＲ、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－ＳＯ$_{2}$Ｒ、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－Ｃ（Ｒ）$_{2}$ＣＯ$_{2}$Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＮＲ’ＳＯ$_{2}$Ｒ、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－Ｃ（Ｒ）$_{3}$、－Ｓｉ（Ｒ）$_{3}$、－ＯＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＯＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、又は－ＯＣＨ$_{2}$ＯＣ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{k}$ＣＨ$_{3}$であり、ここにおいて、ｋは、０、１、２、３、４、５、５、７、８、９、１０、１１、又は１２である；

[0090]幾つかの態様において、Ｒ^{2}は、－Ｒ、ハロゲン、－ＯＲ、又は－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$である。幾つかの態様において、Ｒ^{2}は、－Ｒ、－ＯＲ、又は－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$である。幾つかの態様において、Ｒ^{2}は、ハロゲンではない。

【０１３５】

[0091]幾つかの態様において、Ｒ^{2}は、水素、重水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＣＦＨ$_{2}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＣＦＨＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＣＦ$_{2}$ＣＦＨ$_{2}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＦＨＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＣＦＨＣＦＨ$_{2}$、又は－ＣＦＨＣＨ$_{3}$から選択される。

【０１３６】

[0092]幾つかの態様において、Ｒ^{2}は、－ＯＲであり、ここにおいて、Ｒ^{2}は、水素、メチル、エチル、プロピル、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＣＦＨ$_{2}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＣＦＨＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＣＦ$_{2}$ＣＦＨ$_{2}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＦＨＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＣＦＨＣＦＨ$_{2}$、又は－ＣＦＨＣＨ$_{3}$から独立に選択される。

【０１３７】

[0093]幾つかの態様において、Ｒ^{2}は、－Ｒ、－ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＯＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＯＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、及び－ＯＣＨ$_{2}$ＯＣ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{k}$ＣＨ$_{3}$からなる群から選択される。

【０１３８】

[0094]幾つかの態様において、Ｒ^{2}は、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＯＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＯＰＯ$_{3}$Ｈ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＯＣ（Ｏ）（Ｃ$_{1-12}$アルキル）、又は－ＯＣ（Ｏ）（Ｃ

$_{1-12}$アルキル）からなる群から選択される。ある態様において、R^2は、－ＯＨである。ある態様において、R^2は、－ＯＭｅである。ある態様において、R^2は、ハロゲンである。

【０１３９】

[0095]幾つかの態様において、R^2は、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ、－Ｃ（Ｒ）$_2$$CO_2$Ｒ、及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$からなる群から選択される。

[0096]幾つかの態様において、R^2は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、又は－ＮＲ’SO_2Ｒからなる群から選択される。幾つかの態様において、R^2は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$である。ある態様において、R^2は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり、ここにおいて、それぞれのＲ’は、独立に水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、又はヘキシルである。ある態様において、R^2は、－NH_2、－ＮＨ（CH_3）、又は－Ｎ（CH_3）$_2$である。ある態様において、R^2は、－$NHPO_3H_2$である。幾つかの態様において、同一窒素上の二つのＲ’は、両方のＲと一緒に選択されて、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される１、２、若しくは３個の異種原子を有する、５又は６員の飽和の、部分的に飽和の、又は芳香族の環を形成する。幾つかの態様において、同一窒素上の二つのＲ’は、両方のＲと一緒に選択されて、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される１、２、若しくは３個の異種原子を有する、５員の飽和の、部分的に飽和の、又は芳香族の環を形成する。幾つかの態様において、同一窒素上の二つのＲ’は、両方のＲと一緒に選択されて、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される１、２、若しくは３個の異種原子を有する、６員の飽和の、部分的に飽和の、又は芳香族の環を形成する。

【０１４０】

[0097]幾つかの態様において、R^2は、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－SO_2Ｒ、又は－SO_2Ｎ（Ｒ’）$_2$であり、ここにおいて、それぞれのＲは、独立に水素、メチル、エチル、又はプロピルである。

【０１４１】

[0098]幾つかの態様において、R^2は、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、又は－SO_2Ｒであり、ここにおいて、それぞれのＲは、独立に水素、メチル、エチル、又はプロピルである。

[0099]幾つかの態様において、R^2は、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－CO_2Ｒ－、又は－Ｃ（Ｒ）$_2$$CO_2$Ｒであり、ここにおいて、それぞれのＲは、独立に水素、メチル、エチル、又はプロピルである。ある態様において、R^2は、－CH_2CO_2Hである。

【０１４２】

[00100]幾つかの態様において、R^2は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、又は－ＮＲ’SO_2Ｒであり、ここにおいて、それぞれのＲは、独立に水素、メチル、エチル、又はプロピルである。

【０１４３】

[00101]幾つかの態様において、R^2は、－CH_2OC（Ｏ）（CH_2）$_k$$CH_3$であり、ここにおいて、ｋは、０、１、２、３、４、５、５、７、８、９、１０、１１、又は１２である。ある態様において、R^2は、－CH_2OC（Ｏ）（CH_2）$_k$$CH_3$であり、ここにおいて、ｋは、０ないし６である。ある態様において、R^2は、－CH_2OC（Ｏ）（CH_2）$_k$$CH_3$であり、ここにおいて、ｋは、６、７、８、９、１０、１１、又は１２である。ある態様において、R^2は、－CH_2OC（Ｏ）（CH_2）$_k$$CH_3$であり、ここにおいて、ｋは、１、２、又は３である。

【０１４４】

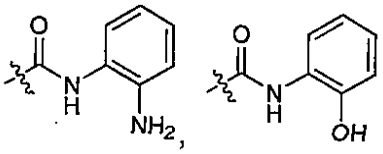
[00102]ある態様において、R^2は、－Ｃ（Ｒ）$_3$又は－Ｓｉ（Ｒ）$_3$のいずれかである。

[00103]上記で一般的に、そして本明細書中で定義されるように、R^3は、フェニル、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１、２、３、若しくは４個の異種原子を有する５或いは６員の単環式ヘテロアリール環、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０－４個の異種原子を有する８、９、或いは１０員の二環式環であり、ここにおい

て、R^3は、－（R^x）$_m$で所望により置換されていてもよく、ここにおいて、ｍは０、１、２、３、４、又は５であり：或いはR^3は、－（CH_2）$_p$$R^z$－であり、ここにおいて、$R^z$は、Ｎ－ヒドロキシ尿素、－$CO_2$Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、－ＮＯＨＣＨＯ、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_2ＳＨ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨNH_2、ＮＨＣ（Ｏ）CH_2Ｂｒ、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_2ＳＡｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_2ＯＨ、以下の式：

【０１４５】

【化２１】



【０１４６】

から選択され、そしてここにおいて、ｐは０、１、２、３、４、又は５である。ある態様において、R^3は、０、１、２、３、４、又は５個のR^x基で置換されたフェニルである。ある態様において、R^3は、０、１、２、又は３個のR^x基で置換されたフェニルである。ある態様において、R^3は、非置換のフェニルである。

【０１４７】

[00104]ある態様において、R^3は、１－５個のR^x基で置換されたナフチルである。ある態様において、R^3は、０、１、２、又は３個のR^x基で置換されたナフチルである。ある態様において、R^3は、非置換のナフチルである。

【０１４８】

[00105]幾つかの態様において、R^3は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１、２、３、若しくは４個の異種原子を有し、そして１、２、３、４、又は５個のR^x基で所望により置換されていてもよい５或いは６員の単環式の飽和の、部分的に飽和の、又は芳香族の複素環式環である。ある態様において、R^3は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１－３個の異種原子を有し、そして１又は２個のR^x基で所望により置換されていてもよい５員の単環式のヘテロアリール環である。他の態様において、R^3は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１又は２個の窒素を有し、そして１又は２個のR^x基で所望により置換されていてもよい６員の単環式のヘテロアリール環である。

【０１４９】

[00106]ある態様において、R^3は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０、１、２、３、若しくは４個の異種原子を有し、そして１、２、３、４、又は５個のR^x基で所望により置換されていてもよい８、９、又は１０員の二環式環である。幾つかの態様において、R^3は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０、１、２、若しくは３個の異種原子を有し、そして１、２、又は３個のR^x基で所望により置換されていてもよい８員の二環式環である。幾つかの態様において、R^3は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０、１、２、若しくは３個の異種原子を有し、そして１、２、又は３個のR^x基で所望により置換されていてもよい９員の二環式環である。幾つかの態様において、R^3は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０、１、２、若しくは３個の異種原子を有し、そして１、２、又は３個のR^x基で所望により置換されていてもよい１０員の二環式環である。幾つかの態様において、R^3は、０、１、又は２個の芳香族環を含んでなり、そして１、２、３、４、又は５個のR^x基で所望により置換されていてもよい８、９、又は１０員の二環式環である。

【０１５０】

[00107]例示的なR^3ヘテロアリール基は、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニ

ル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オン、又はクロマニル含み、ここにおいて、それぞれの環は、１、２、又は３個のＲ^{w}基で所望により置換されていてもよい。

【０１５１】

[00108]ある態様において、Ｒ^{3}は、イミダゾリル、ピロリル、トリアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルであり、ここにおいて、それぞれの環は、１、２、又は３個のＲ^{w}基で所望により置換されていてもよい。

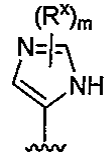
【０１５２】

[00109]幾つかの態様において、Ｒ^{3}は、イミダゾリルである。

[00110]幾つかの態様において、Ｒ^{3}は、以下の式：

【０１５３】

【化２２】



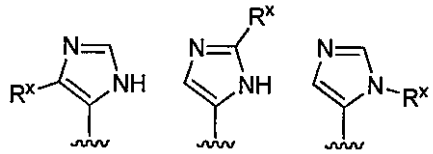
【０１５４】

のものであり、ここにおいて、Ｒ^{x}及びｍは、上記で、そして本明細書中で定義されるとおりである。

[00111]幾つかの態様において、Ｒ^{3}は、以下の式：

【０１５５】

【化２３】



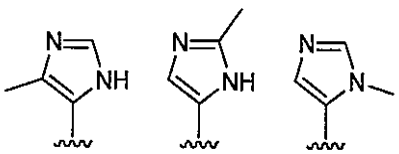
【０１５６】

のいずれかのものである。

[00112]幾つかの態様において、Ｒ^{3}は、以下の式：

【０１５７】

【化２４】



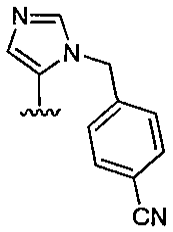
【０１５８】

のいずれかのものである。

[00113]幾つかの態様において、Ｒ^{3}は、以下の式：

【０１５９】

【化２５】



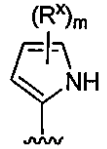
【０１６０】

のものである。

[00114]幾つかの態様において、Ｒ^{3}は、以下の式：

【０１６１】

【化２６】



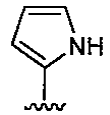
【０１６２】

のものであり、ここにおいて、Ｒ^{x}及びｍは、上記で、そして本明細書中で定義されるとおりである。

[00115]幾つかの態様において、Ｒ^{3}は、以下の式：

【０１６３】

【化２７】



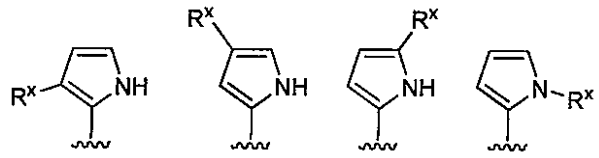
【０１６４】

のものである。

[00116]幾つかの態様において、Ｒ^{3}は、以下の式：

【０１６５】

【化２８】



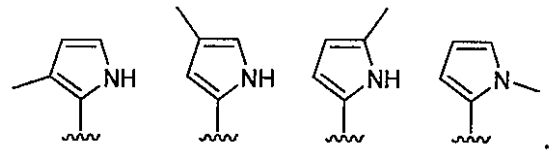
【０１６６】

のいずれかのものである。

[00117]幾つかの態様において、Ｒ^{3}は、以下の式：

【０１６７】

【化２９】



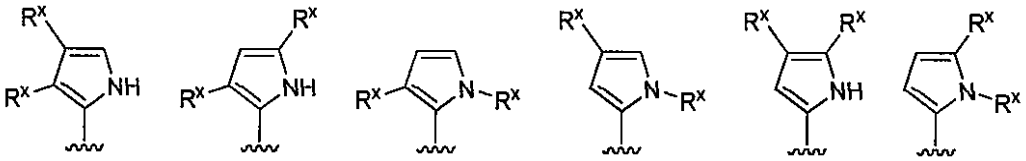
【０１６８】

のいずれかのものである。

[00118]幾つかの態様において、R^3は、以下の式：

【０１６９】

【化３０】



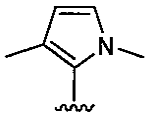
【０１７０】

のいずれかのものである。

[00119]幾つかの態様において、R^3は、以下の式：

【０１７１】

【化３１】



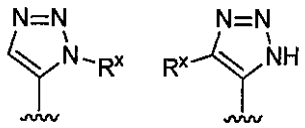
【０１７２】

のものである。

[00120]幾つかの態様において、R^3は、以下の式：

【０１７３】

【化３２】



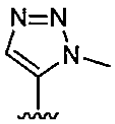
【０１７４】

のいずれかのものである。

[00121]幾つかの態様において、R^3は、以下の式：

【０１７５】

【化３３】



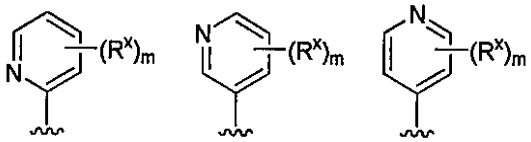
【０１７６】

のものである。

[00122]幾つかの態様において、R^3は、以下の式：

【０１７７】

【化３４】



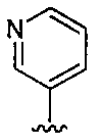
【０１７８】

のいずれかのものであり、ここにおいて、R^x及びｍは、上記で、そして本明細書中で定義されるとおりである。

[00123]幾つかの態様において、R^3は、以下の式：

【０１７９】

【化３５】



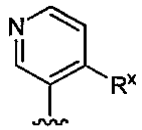
【０１８０】

のものである。

[00124]幾つかの態様において、Ｒ^{3}は、以下の式：

【０１８１】

【化３６】



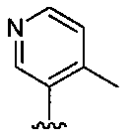
【０１８２】

のものである。

[00125]幾つかの態様において、Ｒ^{3}は、以下の式：

【０１８３】

【化３７】



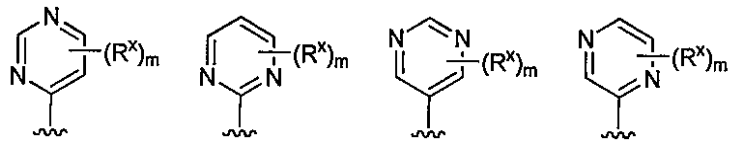
【０１８４】

のものである。

[00126]幾つかの態様において、Ｒ^{3}は、以下の式：

【０１８５】

【化３８】



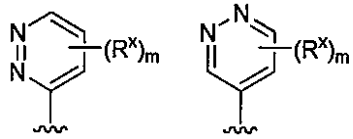
【０１８６】

のいずれかのものである。

[00127]幾つかの態様において、Ｒ^{3}は、以下の式：

【０１８７】

【化３９】



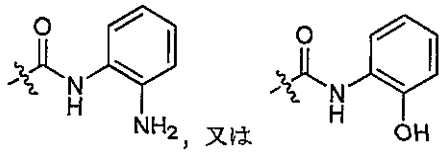
【０１８８】

のいずれかのものである。

[00128]幾つかの態様において、Ｒ^{3}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｒ^{z}であり、ここにおいて、Ｒ^{z}は、Ｎ－ヒドロキシ尿素、－ＣＯ$_{2}$Ｍｅ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨＭｅ、－ＮＯＨＣＨＯ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＳＨ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨＮＨ$_{2}$、ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$Ｂｒ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＳＡｃ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＯＨ、以下の式：

【０１８９】

【化４０】



【０１９０】

から選択される。

[00129]上記で一般的に、そして本明細書中で定義されるように、それぞれのＲ^{x}は、－Ｒ、ハロゲン、－ＯＲ、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－ＳＯ$_{2}$Ｒ、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＮＲ’ＳＯ$_{2}$Ｒ、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－Ｃ（Ｒ）$_{3}$、－Ｓｉ（Ｒ）$_{3}$、又は所望により置換されていてもよいベンジル基から独立に選択される。

【０１９１】

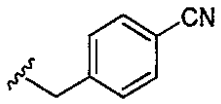
[00130]幾つかの態様において、それぞれのＲ^{x}基は、独立にＲである。ある態様において、それぞれのＲ^{x}基は、独立にメチル、エチル、プロピル又はブチルである。ある態様において、少なくとも一つのＲ^{x}基は、メチルである。

【０１９２】

[00131]幾つかの態様において、少なくとも一つのＲ^{x}基は、所望により置換されていてもよいベンジルである。ある態様において、少なくとも一つのＲ^{x}基は、以下の式：

【０１９３】

【化４１】



【０１９４】

のものである。

[00132]上記で一般的に、そして本明細書中で定義されるように、Ｒ^{4}は、フェニル、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１、２、３、若しくは４個の異種原子を有する５或いは６員の単環式ヘテロアリール環、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０、１、２、３、若しくは４個の異種原子を有する８、９、又は１０員の二環式環であり、そしてここにおいて、Ｒ^{4}は、－（Ｒ^{y}）$_{n}$、で所望により置換されていてもよい。

【０１９５】

[0036]ある態様において、Ｒ^{4}は、１、２、３、４、又は５個のＲ^{y}基で置換されたフェニルである。ある態様において、Ｒ^{4}は、０、１、２、又は３個のＲ^{y}基で置換されたフェニルである。ある態様において、Ｒ^{4}は、非置換のフェニルである。

【０１９６】

[0037]ある態様において、Ｒ^{4}は、１、２、３、４、又は５個のＲ^{y}基で置換されたナフチルである。ある態様において、Ｒ^{4}は、０、１、２、又は３個のＲ^{y}基で置換されたナフチルである。ある態様において、Ｒ^{4}は、非置換のナフチルである。

【０１９７】

[0038]幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１、２、３、若しくは４個の異種原子を有し、そして１、２、３、４、若しくは５個のＲ^{y}基で所望により置換されていてもよい５或いは６員の単環式の飽和の、部分的に不飽和の、又は芳香族の複素環である。幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１、２、若しくは３個の異種原子を有し、そして１、又は２個のＲ^{y}基で所望により置換されていてもよい５員の単環式ヘテロアリール環である。幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１若しくは２個の窒素

を有し、そして１、又は２個のＲ^{y}基で所望により置換されていてもよい６員の単環式ヘテロアリール環である。

【０１９８】

[00133]ある態様において、Ｒ^{4}は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０、１、２、３、若しくは４個の異種原子を有し、そして１、２、３、４、又は５個のＲ^{y}基で所望により置換されていてもよい８、９、又は１０員の二環式環である。幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１、２、若しくは３個の異種原子を有し、そして１、２、又は３個のＲ^{y}基で所望により置換されていてもよい８員の二環式環である。幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１、２、若しくは３個の異種原子を有し、そして１、２、又は３個のＲ^{y}基で所望により置換されていてもよい９員の二環式環である。幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１、２、若しくは３個の異種原子を有し、そして１、２、又は３個のＲ^{y}基で所望により置換されていてもよい１０員の二環式環である。幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、０、１、又は２個の芳香族環を含んでなり、そして１、２、３、４、又は５個のＲ^{y}基で所望により置換されていてもよい８、９、又は１０員の二環式環である。

【０１９９】

[00134]例示的なＲ^{4}ヘテロアリール基は、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オン、又はクロマニルを含み、ここにおいて、それぞれの環は、１、２、３、又は４個のＲ^{y}基で所望により置換されていてもよい。

【０２００】

[00135]上記で一般的に、そして本明細書中で定義されるように、それぞれのＲ^{y}基は、－Ｒ、ハロゲン、－ＯＲ、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－ＳＯ$_{2}$Ｒ、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－　ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－ＮＲ’ＳＯ$_{2}$Ｒ、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－Ｃ（Ｒ）$_{3}$、又は－Ｓｉ（Ｒ）$_{3}$から独立に選択される。

【０２０１】

[00136]ある態様において、少なくとも一つのＲ^{y}基は、独立にハロゲン又は所望により置換されていてもよいＣ$_{1-6}$脂肪族である。ある態様において、少なくとも一つのＲ^{y}基は、独立にフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、プロピル、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$Ｈ、又はＣＦＨ$_{2}$である。ある態様において、少なくとも一つのＲ^{y}基は、独立にアセチレンである。

【０２０２】

[00137]ある態様において、少なくとも一つのＲ^{y}基は、独立に－ＯＲである。

[00138]ある態様において、少なくとも一つのＲ^{y}基は、独立に－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$である

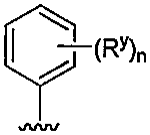
[00139]ある態様において、少なくとも一つのＲ^{y}基は、独立に－Ｃ（Ｏ）Ｒである。

【０２０３】

[00140]幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、以下の式:

【０２０４】

【化４２】



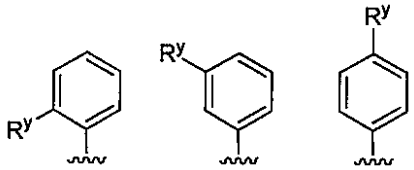
【０２０５】

のものであり、ここにおいて、Ｒ^{y}及びｎは、上記で、そして本明細書中で定義されるとおりである。

[00141]幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、以下の式:

【０２０６】

【化４３】



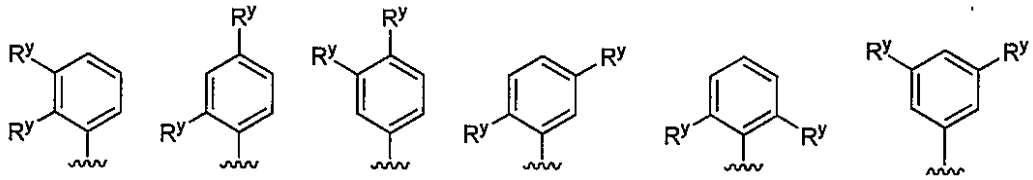
【０２０７】

のいずれかのものである。

[00142]幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、以下の式:

【０２０８】

【化４４】



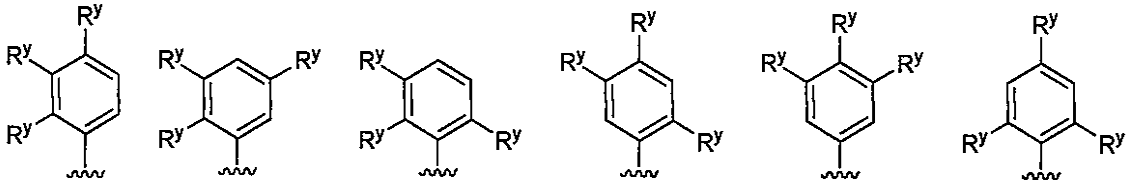
【０２０９】

のいずれかのものである。

[00143]幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、以下の式:

【０２１０】

【化４５】



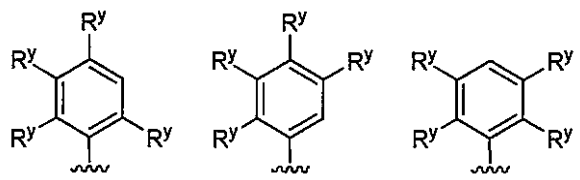
【０２１１】

のいずれかのものである。

[00144]幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、以下の式:

【０２１２】

【化４６】

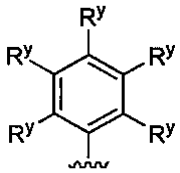


【０２１３】

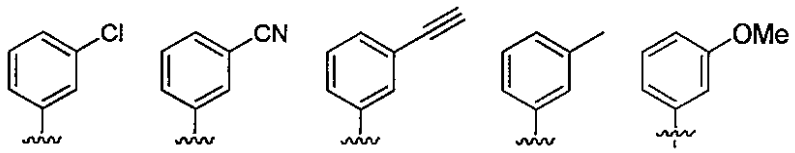
のいずれかのものである。

[00145]幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、以下の式:

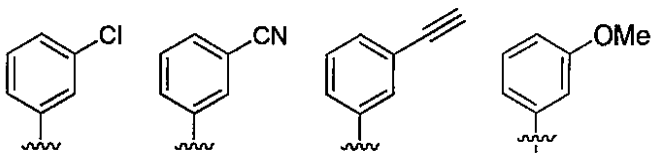
【０２１４】
【化４７】



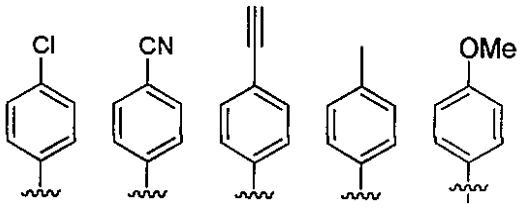
【０２１５】
のものである。
[00146]幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、以下の式:
【０２１６】
【化４８】



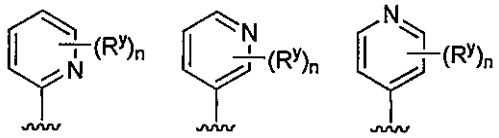
【０２１７】
のいずれかのものである。
[00147]幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、以下の式:
【０２１８】
【化４９】



【０２１９】
のいずれかのものである。
[00148]幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、以下の式:
【０２２０】
【化５０】



【０２２１】
のいずれかのものである。
[00149]幾つかの態様において、Ｒ^{4}は、以下の式:
【０２２２】
【化５１】

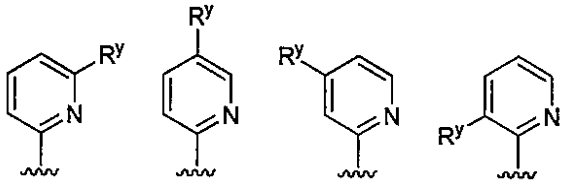


【０２２３】
のいずれかのものであり、ここにおいて、Ｒ^{y}及びｎは、上記で、そして本明細書中で定義されるとおりである。

[00150]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２２４】

【化５２】



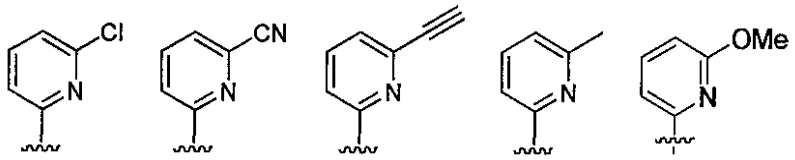
【０２２５】

のいずれかのものである。

[00151]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２２６】

【化５３】



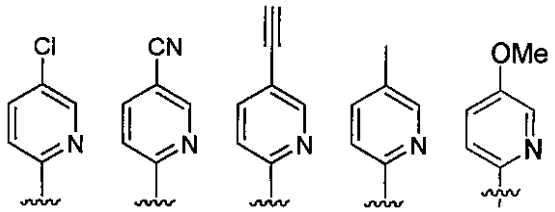
【０２２７】

のいずれかのものである。

[00152]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２２８】

【化５４】



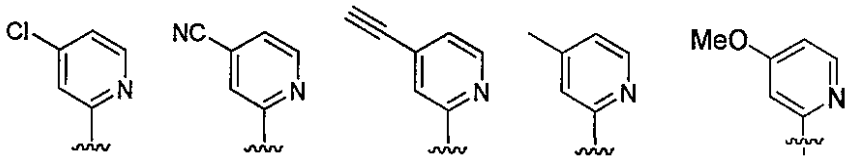
【０２２９】

のいずれかのものである。

[00153]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２３０】

【化５５】



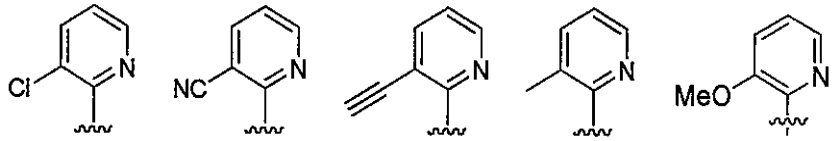
【０２３１】

のいずれかのものである。

[00154]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２３２】

【化５６】



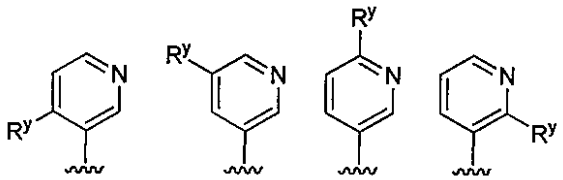
【０２３３】

のいずれかのものである。

[00155]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２３４】

【化５７】



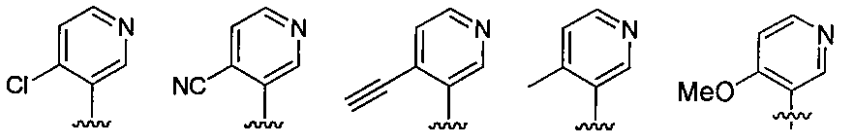
【０２３５】

のいずれかのものである。

[00156]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２３６】

【化５８】



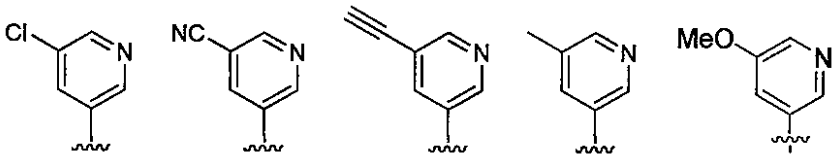
【０２３７】

のいずれかのものである。

[00157]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２３８】

【化５９】



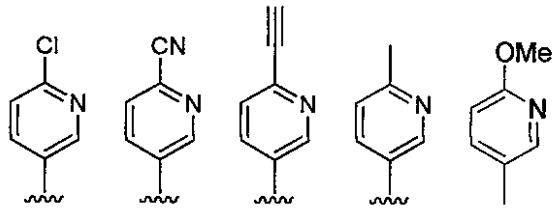
【０２３９】

のいずれかのものである。

[00158]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２４０】

【化６０】



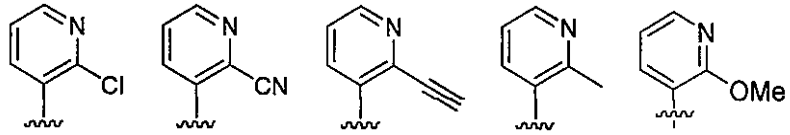
【０２４１】

のいずれかのものである。

[00159]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２４２】

【化６１】



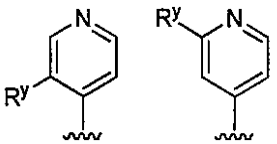
【０２４３】

のいずれかのものである。

[00160]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２４４】

【化６２】



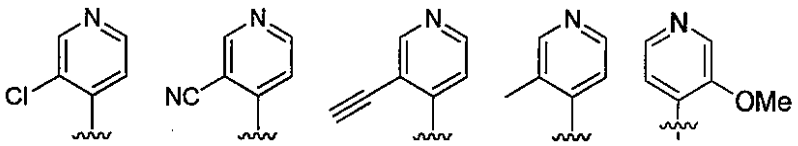
【０２４５】

のいずれかのものである。

[00161]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２４６】

【化６３】



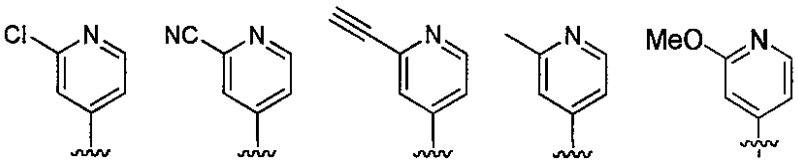
【０２４７】

のいずれかのものである。

[00162]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２４８】

【化６４】



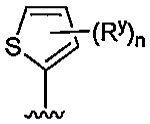
【０２４９】

のいずれかのものである。

[00163]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２５０】

【化６５】



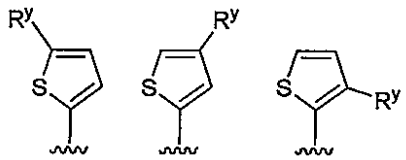
【０２５１】

のものであり、ここにおいて、R^y及びｎは、上記で、そして本明細書中で定義されるとおりである。

[00164]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２５２】

【化６６】



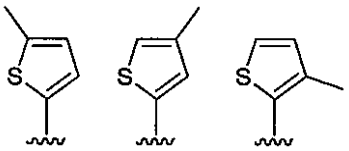
【０２５３】

のいずれかのものである。

[00165]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２５４】

【化６７】



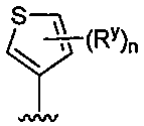
【０２５５】

のいずれかのものである。

[00166]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２５６】

【化６８】



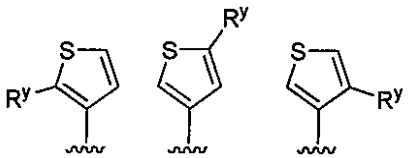
【０２５７】

のものであり、ここにおいて、R^y及びｎは、上記で、そして本明細書中で定義されるとおりである。

[00167]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２５８】

【化６９】



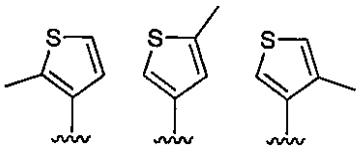
【０２５９】

のいずれかのものである。

[00168]幾つかの態様において、R^4は、以下の式:

【０２６０】

【化７０】



【０２６１】

のいずれかのものである。

[00169]幾つかの態様において、少なくとも一つのR^y基は、独立にハロゲン又は所望により置換されていてもよいC_{1-6}脂肪族である。

【０２６２】

[00170]幾つかの態様において、少なくとも一つのR^y基は、独立にフッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、プロピル、－CF_3、－CF_2H、及びCFH_2からなる群から選択される。

【０２６３】

[00171]幾つかの態様において、少なくとも一つのR^y基は、独立にアセチレンである。幾つかの態様において、一つのR^y基は、アセチレンである。幾つかの態様において、

少なくとも一つのＲ^{y}基は、ハロゲン、アルケニル又はメトキシである。

【０２６４】

[00172]上記で一般的に、そして本明細書中で定義されるように、Ｒ^{5}はＲ’である。幾つかの態様において、Ｒ^{5}は、所望により置換されていてもよい環式又は非環式Ｃ$_{1-12}$脂肪族分子である。幾つかの態様において、Ｒ^{5}は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルからなる群から選択される。幾つかの態様において、Ｒ^{5}は、水素である。幾つかの態様において、Ｒ^{5}は、メチルである。

【０２６５】

[00173]ある態様において、Ｒ^{5}のＲ’は、独立に－Ｃ（Ｏ）Ｒである。例示的なこのような－Ｃ（Ｏ）Ｒ基は、Ｒが、Ｃ$_{1-12}$脂肪族、フェニル、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される１、２、３、若しくは４個の異種原子を有する５或いは６員の単環式ヘテロアリール環、或いは窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される０、１、２、３、若しくは４個の異種原子を有する８、９、或いは１０員の二環式アリール環から選択される所望により置換されていてもよいものを含む。

【０２６６】

[00174]幾つかの態様において、Ｒ^{5}は、置換された環式脂肪族分子である。幾つかの態様において、Ｒ^{5}は、非置換の環式脂肪族分子である。ある態様において、Ｒ^{5}は、以下の式：

【０２６７】

【化７１】

【０２６８】

のものである。

[00175]幾つかの態様において、Ｒ^{5}は、置換された非環式脂肪族分子である。ある態様において、Ｒ^{5}は、ＣＦ$_{3}$、ＣＦ$_{2}$Ｈ、又は－ＣＦＨ$_{2}$である。

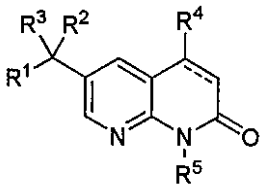
【０２６９】

[00176]幾つかの態様において、Ｒ^{5}は、非置換の非環式脂肪族分子である。ある態様において、Ｒ^{5}は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシルである。

[00177]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ａ：

【０２７０】

【化７２】



I-a

【０２７１】

の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、及び以下の式：

【０２７２】

【化７３】

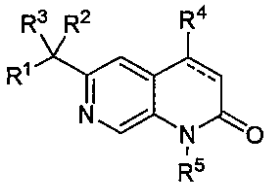
【０２７３】

は、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

[00178]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｂ：

【０２７４】

【化７４】



I-b

【０２７５】

の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、及び以下の式：

【０２７６】

【化７５】

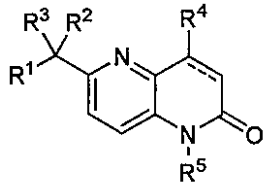
【０２７７】

は、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

[00179]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｃ：

【０２７８】

【化７６】



I-c

【０２７９】

の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、及び以下の式：

【０２８０】

【化７７】

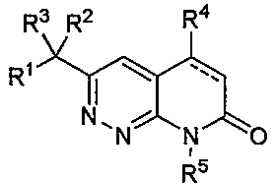
【０２８１】

は、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

[00180]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｄ：

【０２８２】

【化７８】



I-d

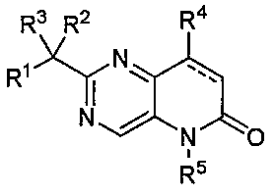
【０２８３】

の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、及び以下の式：

【０２８４】

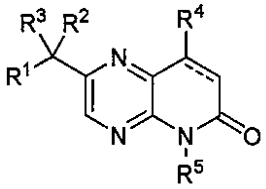
【化７９】

【０２８５】
は、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
[00181]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｅ：
【０２８６】
【化８０】



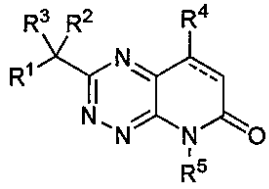
I-e

【０２８７】
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、及び以下の式：
【０２８８】
【化８１】
═
【０２８９】
は、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
[00182]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｆ：
【０２９０】
【化８２】



I-f

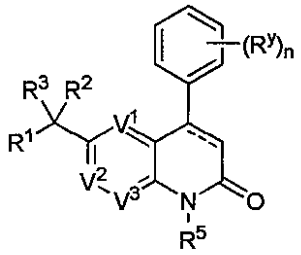
【０２９１】
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、及び以下の式：
【０２９２】
【化８３】
═
【０２９３】
は、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
[00183]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｇ：
【０２９４】
【化８４】



I-g

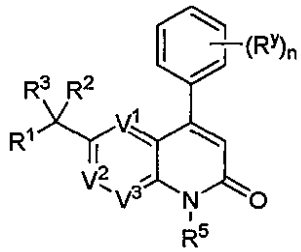
【０２９５】
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、

Ｒ[4]、Ｒ[5]、及び以下の式：
【０２９６】
【化８５】
═══
【０２９７】
は、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
[00184]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｈ：
【０２９８】
【化８６】



I-h

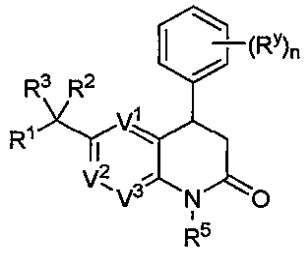
【０２９９】
の化合物
[00185]又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、及び以下の式：
【０３００】
【化８７】
═══
【０３０１】
は、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
[00186]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｉ：
【０３０２】
【化８８】



I-i

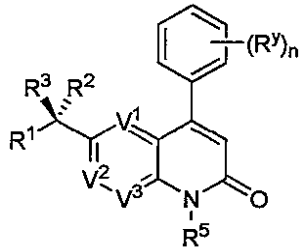
【０３０３】
の化合物
[00187]又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[5]、Ｖ[1]、Ｖ[2]、Ｖ[3]、Ｒ[y]、及びｎは、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
【０３０４】
[00188]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｊ：
【０３０５】

【化８９】



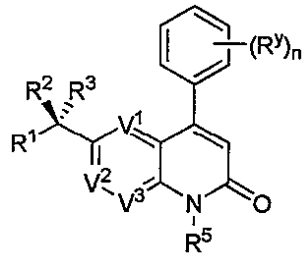
I-j

【０３０６】
の化合物
[00189]又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[5]、Ｖ[1]、Ｖ[2]、Ｖ[3]、Ｒ[y]、及びｎは、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
【０３０７】
[00190]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｋ：
【０３０８】
【化９０】



I-k

【０３０９】
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[5]、Ｖ[1]、Ｖ[2]、Ｖ[3]、Ｒ[y]、及びｎは、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
【０３１０】
[00191]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｌ：
【０３１１】
【化９１】



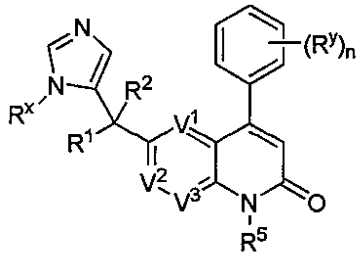
I-l

【０３１２】
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[5]、Ｖ[1]、Ｖ[2]、Ｖ[3]、Ｒ[y]、及びｎは、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
【０３１３】

[00192]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｍ：

【０３１４】

【化９２】



I-m

【０３１５】

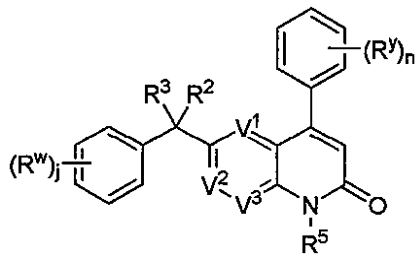
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{5}、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｒ^{x}、Ｒ^{y}、及びｎは、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

【０３１６】

[00193]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｎ：

【０３１７】

【化９３】



I-n

【０３１８】

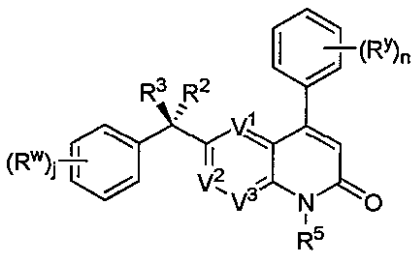
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｒ^{w}、Ｒ^{y}、ｊ、及びｎは、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

【０３１９】

[00194]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｏ：

【０３２０】

【化９４】

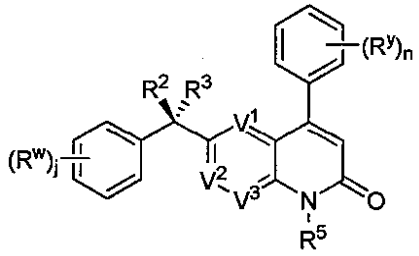


I-o

【０３２１】

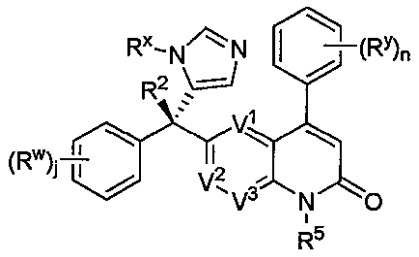
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｒ^{w}、Ｒ^{y}、ｊ、及びｎは、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

【０３２２】
[00195]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｐ：
【０３２３】
【化９５】



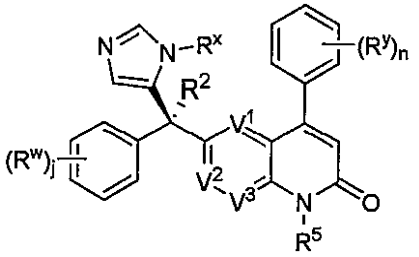
I-p

【０３２４】
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｒ^{w}、Ｒ^{y}、ｊ、及びｎは、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
【０３２５】
[00196]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｑ：
【０３２６】
【化９６】



I-q

【０３２７】
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{2}、Ｒ^{5}、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｒ^{w}、Ｒ^{x}、Ｒ^{y}、ｊ、及びｎは、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
【０３２８】
[00197]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｉ－ｒ：
【０３２９】
【化９７】



I-r

【０３３０】
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{2}、Ｒ^{5}、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｒ^{w}、Ｒ^{x}、Ｒ^{y}、ｊ、及びｎは、本明細書中で定義し、そして記載したと

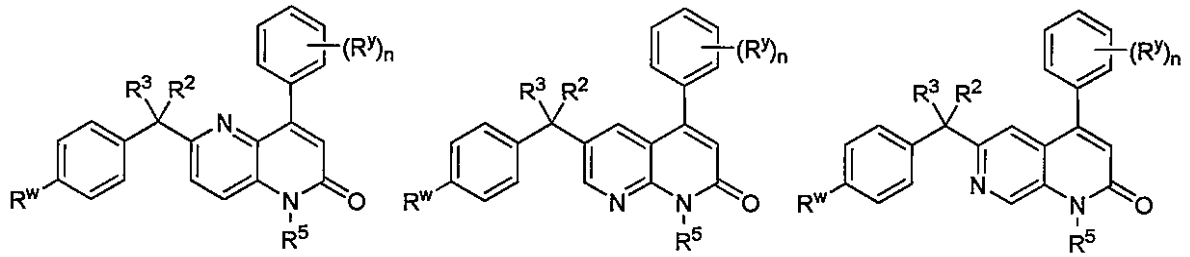
おりである。

【０３３１】

[00198]幾つかの態様において、本発明は、以下の式ＩＩ－ａ、ＩＩ－ｂ、又はＩＩ－ｃ：

【０３３２】

【化９８】



II-a　　II-b　　II-c

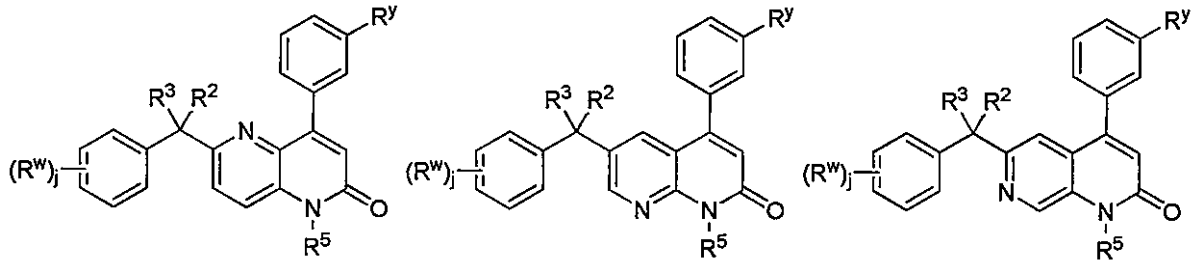
【０３３３】

のいずれかの化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのR^2、R^3、R^5、R^w、R^y、及びｎは、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

[00199]幾つかの態様において、本発明は、以下の式ＩＩ－ｄ、ＩＩ－ｅ、又はＩＩ－ｆ：

【０３３４】

【化９９】



II-d　　II-e　　II-f

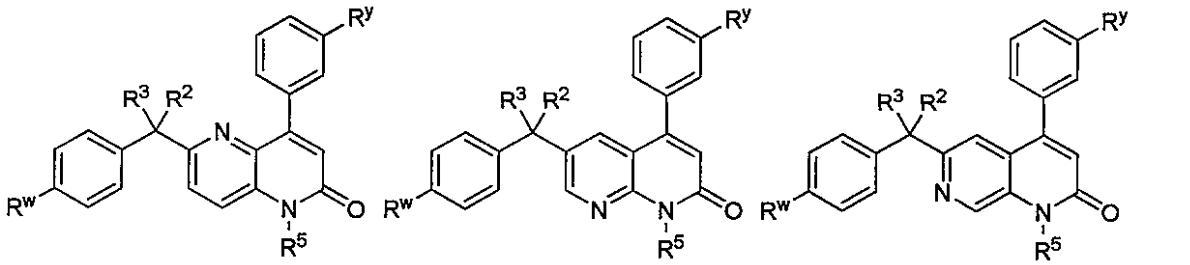
【０３３５】

のいずれかの化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのR^2、R^3、R^5、R^w、R^y、及びｊは、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

[00200]幾つかの態様において、本発明は、以下の式ＩＩ－ｇ、ＩＩ－ｈ、又はＩＩ－ｉ：

【０３３６】

【化１００】



II-g　　II-h　　II-i

【０３３７】

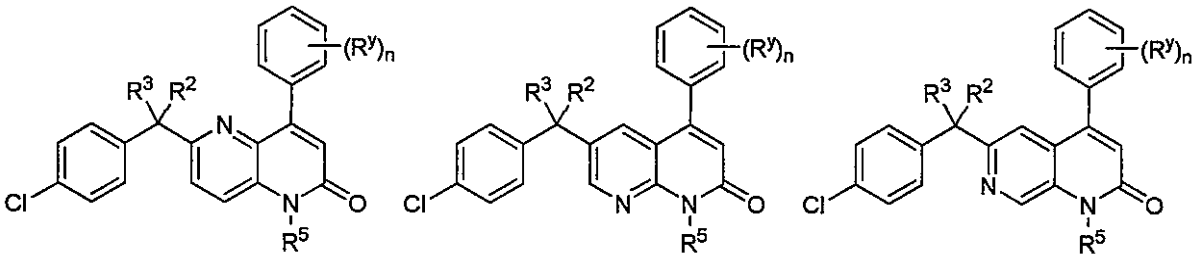
のいずれかの化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのR^2、R

^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{w}、及びＲ^{y}は、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

[00201]幾つかの態様において、本発明は、以下の式ＩＩ－ｊ、ＩＩ－ｋ、又はＩＩ－ｌ：

【０３３８】

【化１０１】



II-j　　II-k　　II-l

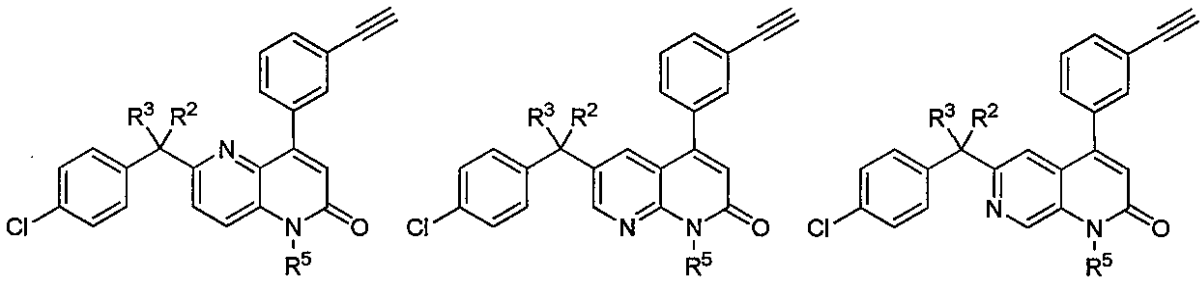
【０３３９】

のいずれかの化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｒ^{y}、及びｎは、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

[00202]幾つかの態様において、本発明は、以下の式ＩＩ－ｍ、ＩＩ－ｎ、又はＩＩ－ｏ：

【０３４０】

【化１０２】



II-m　　II-n　　II-o

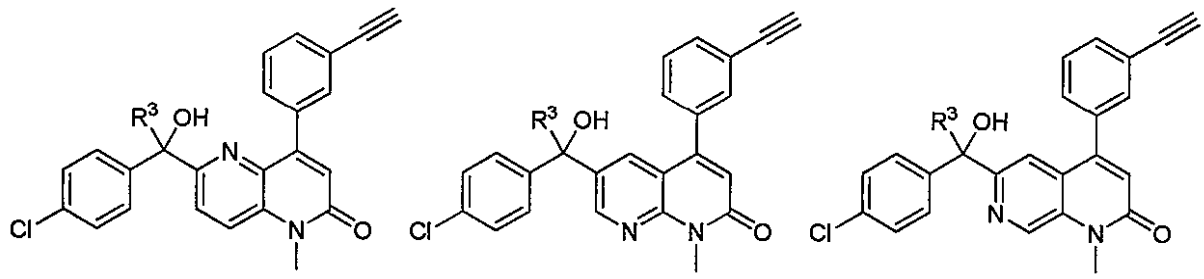
【０３４１】

のいずれかの化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{5}は、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

[00203]幾つかの態様において、本発明は、以下の式ＩＩＩ－ａ、ＩＩＩ－ｂ、又はＩＩＩ－ｃ：

【０３４２】

【化１０３】



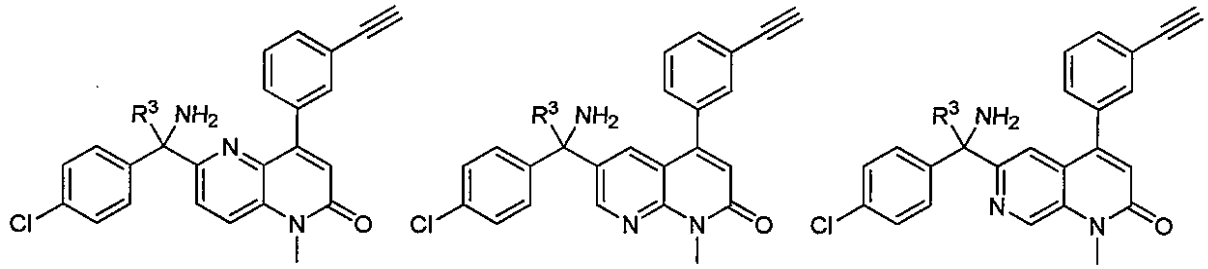
III-a　　III-b　　III-c

【０３４３】

のいずれかの化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、Ｒ^{3}は、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

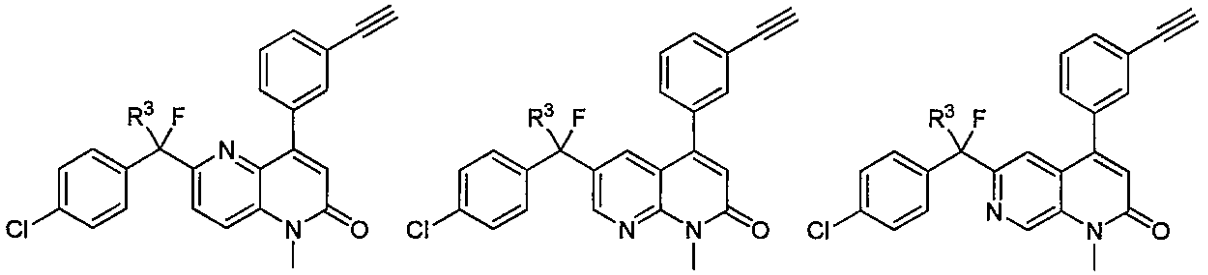
[00204]幾つかの態様において、本発明は、以下の式ＩＩＩ－ｄ、ＩＩＩ－ｅ、又はＩ

ＩＩ－ｆ：
【０３４４】
【化１０４】



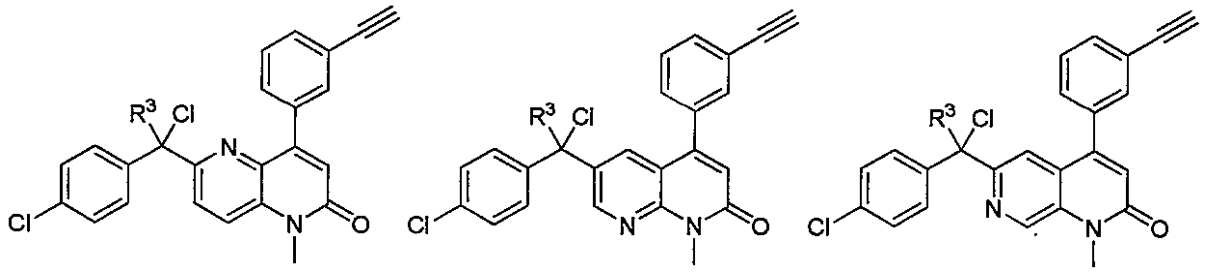
III-d　　III-e　　III-f

【０３４５】
のいずれかの化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、Ｒ^{3}は、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
[00205]幾つかの態様において、本発明は、以下の式ＩＩＩ－ｇ、ＩＩＩ－ｈ、又はＩＩ－ｉ：
【０３４６】
【化１０５】



III-g　　III-h　　III-i

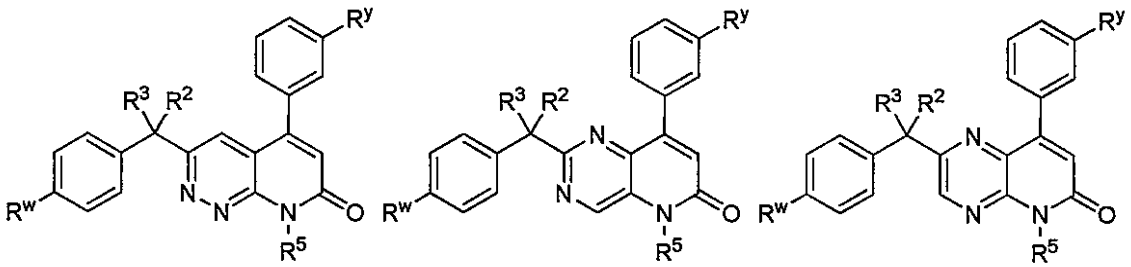
【０３４７】
のいずれかの化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、Ｒ^{3}は、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
[00206]幾つかの態様において、本発明は、以下の式ＩＩＩ－ｊ、ＩＩＩ－ｋ、又はＩＩ－ｌ：
【０３４８】
【化１０６】



III-j　　III-k　　III-l

【０３４９】
のいずれかの化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、Ｒ^{3}は、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
[00207]幾つかの態様において、本発明は、以下の式ＩＶ－ａ、ＩＶ－ｂ、又はＩＶ－ｃ：
【０３５０】

【化１０７】



IV-a　　IV-b　　IV-c

【０３５１】

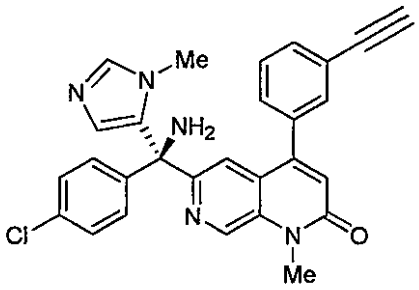
のいずれかの化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、R^2、R^3、R^5、R^w、及びR^yは、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

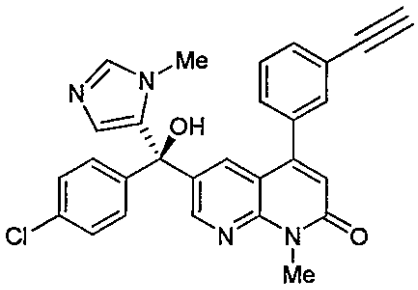
[00208]ある態様において、式Ｉの化合物は、表１中に示す以下の式のいずれかのものである：

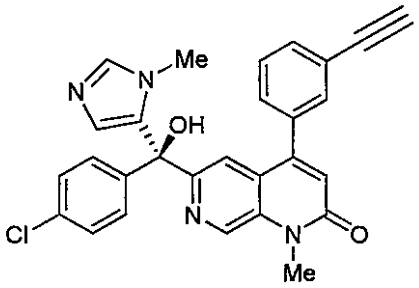
【０３５２】

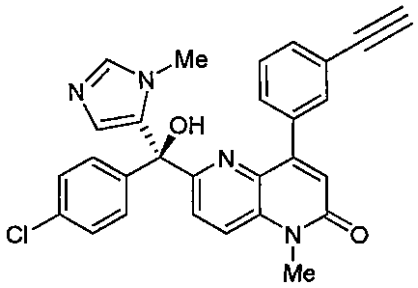
【表１－１】

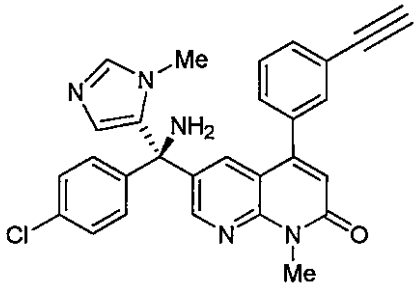
表 1.

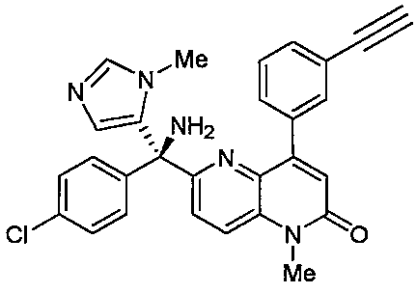

Me
N
NH2
Cl
N
N
O
Me

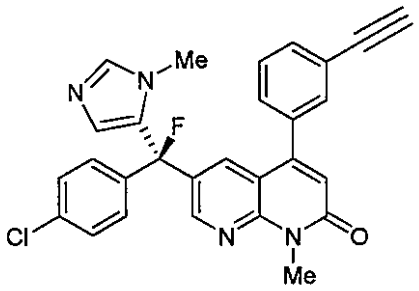

Me
N
OH
Cl
N
N
O
Me

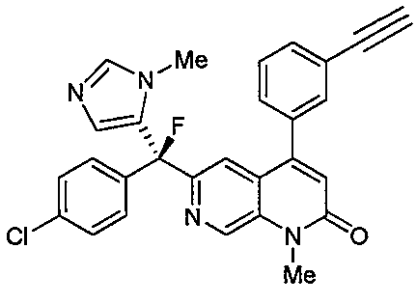

Me
N
OH
Cl
N
N
O
Me

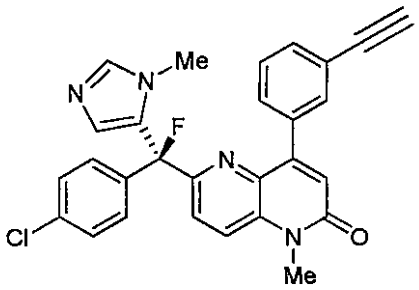

Me
N
OH
Cl
N
N
O
Me

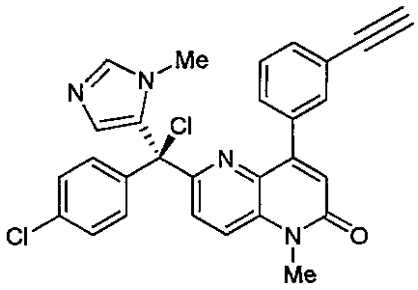

Me
N
NH2
Cl
N
N
O
Me


Me
N
NH2
Cl
N
N
O
Me


Me
N
F
Cl
N
N
O
Me

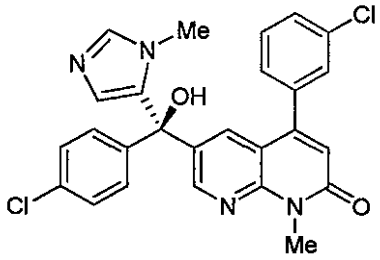
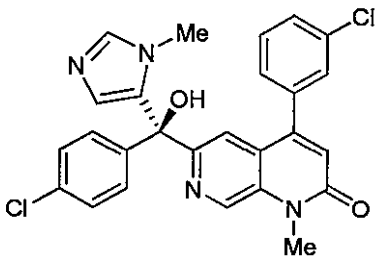
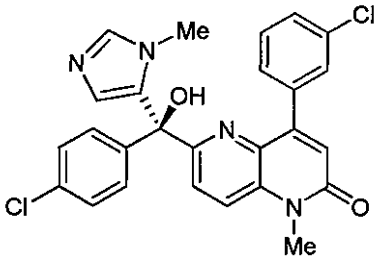
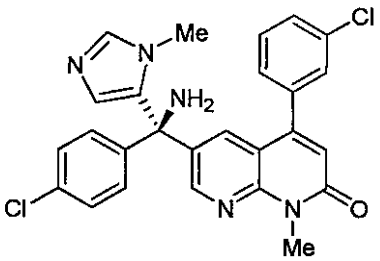
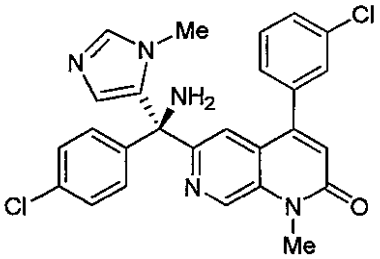
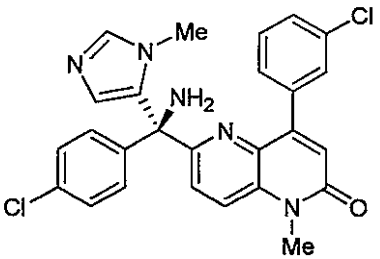
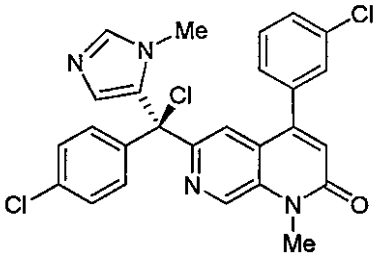
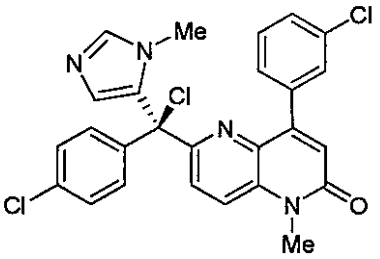
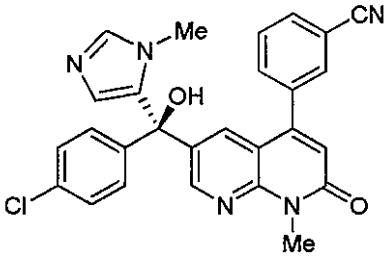
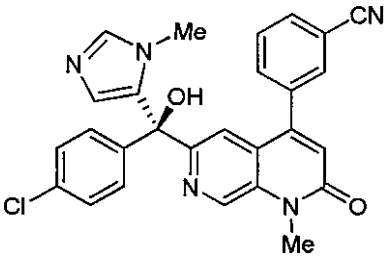
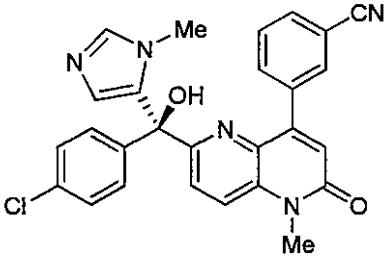

Me
N
F
Cl
N
N
O
Me


Me
N
F
Cl
N
N
O
Me


Me
N
Cl
Cl
N
N
O
Me

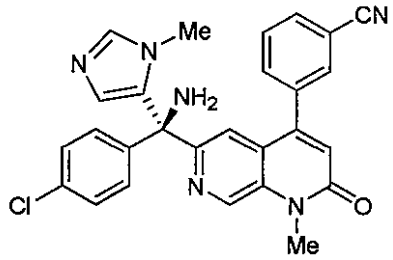
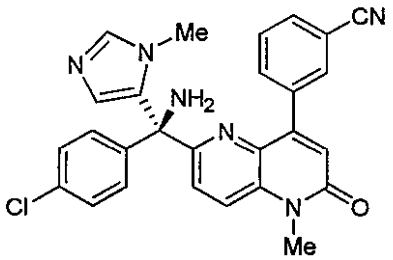
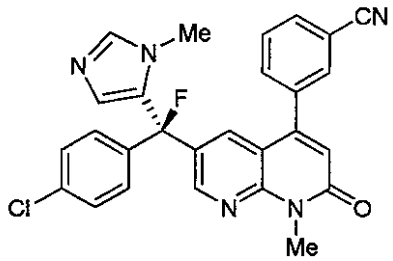
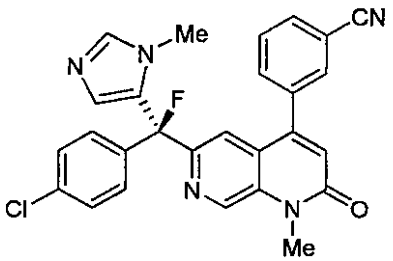
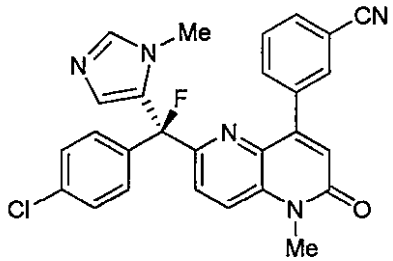
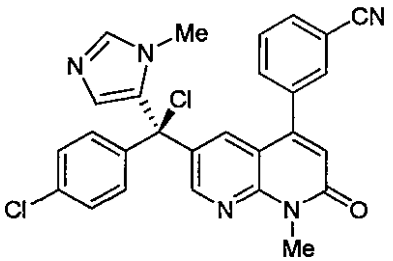
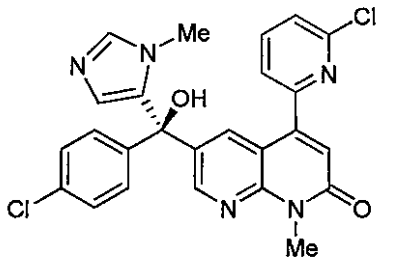
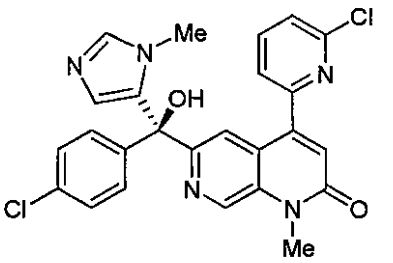
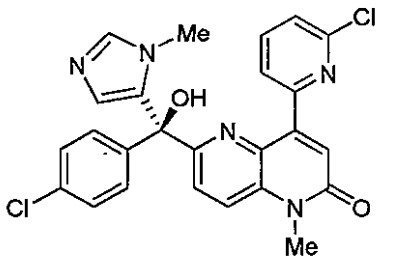
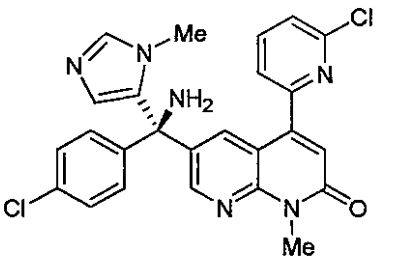
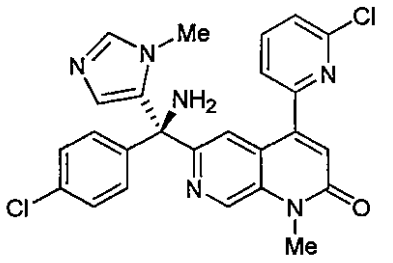
【０３５３】

【表１－２】

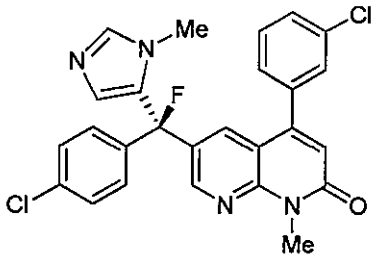
【０３５４】

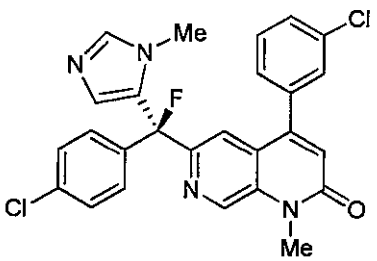
【表１－３】

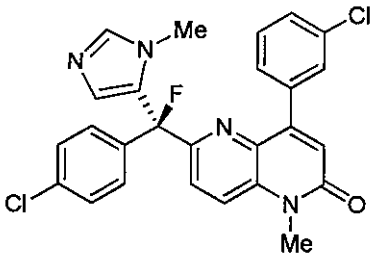












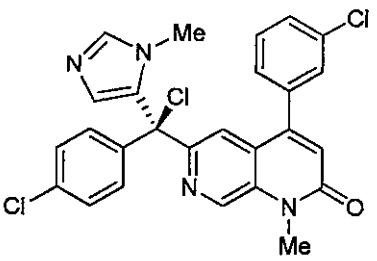
【０３５５】

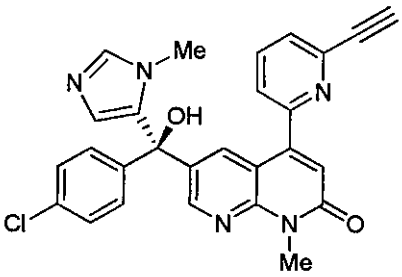
【表１－４】

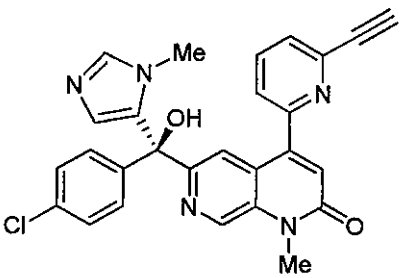


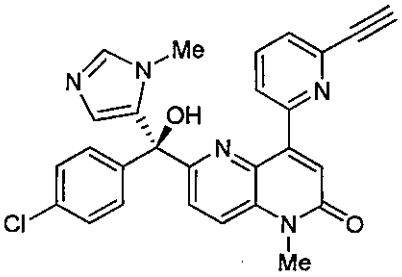


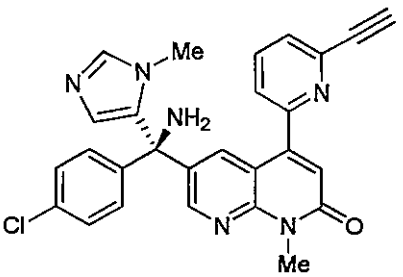


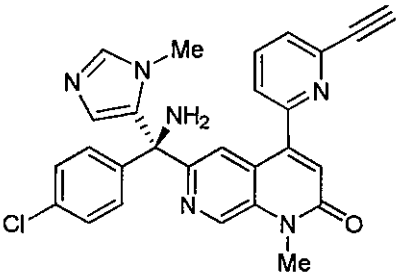


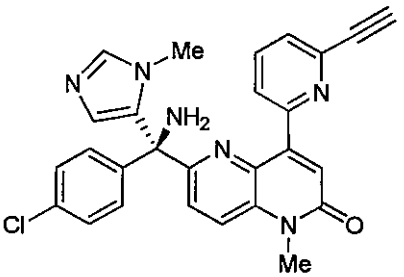






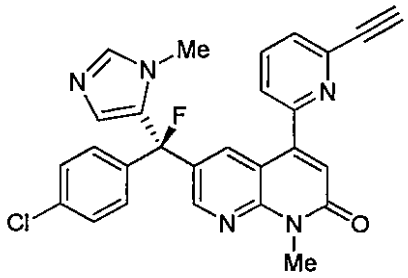
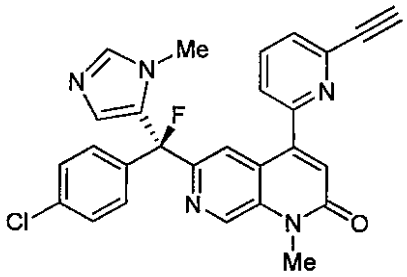
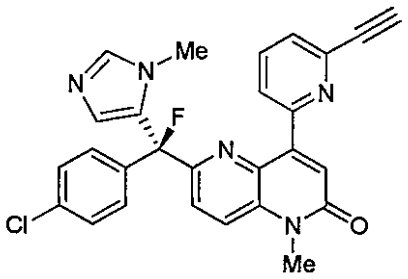
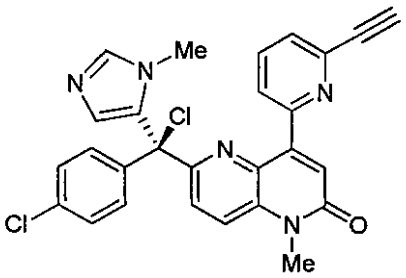
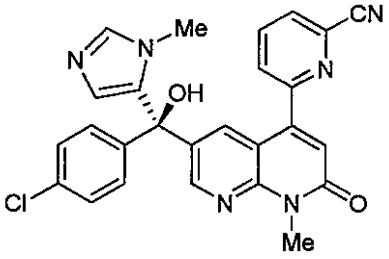
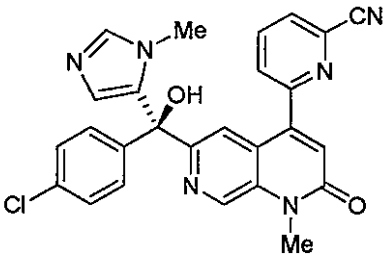
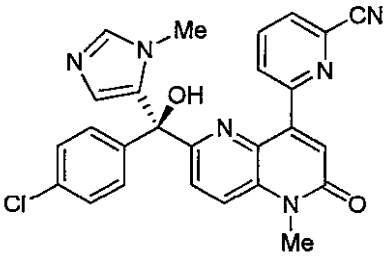
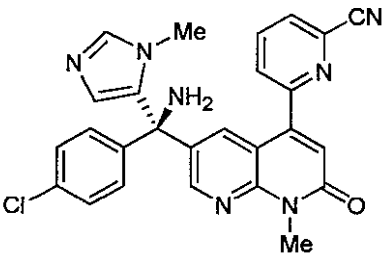
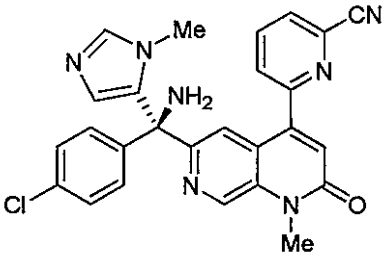
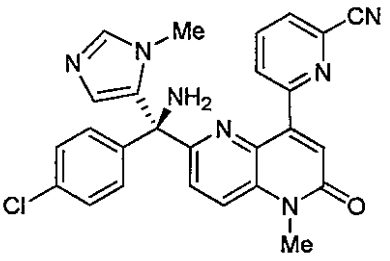
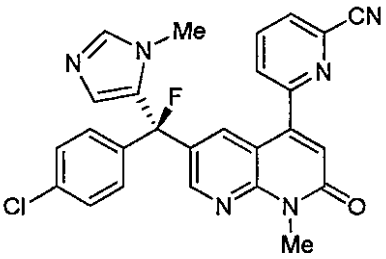






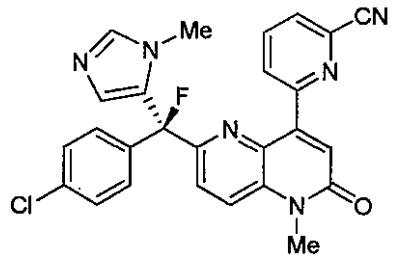
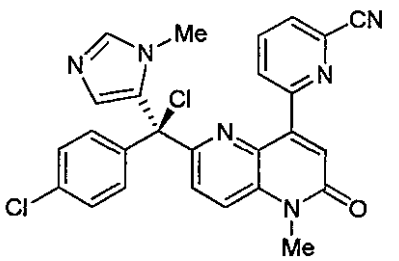
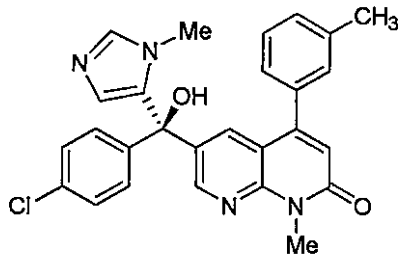
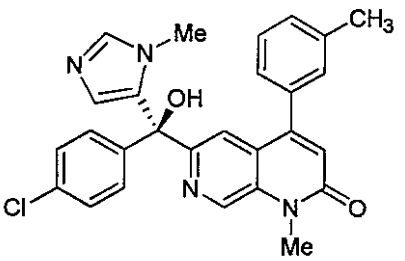
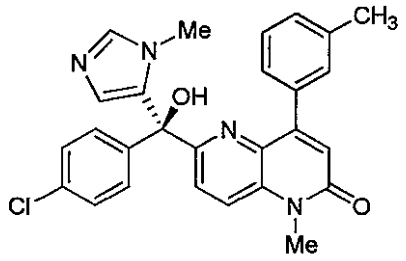
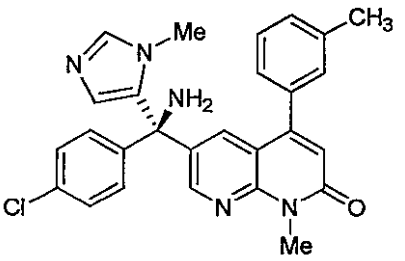
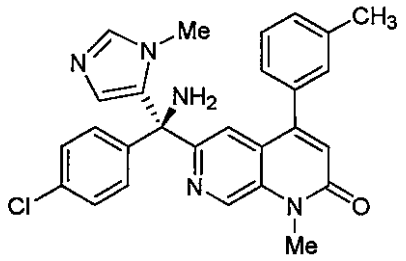
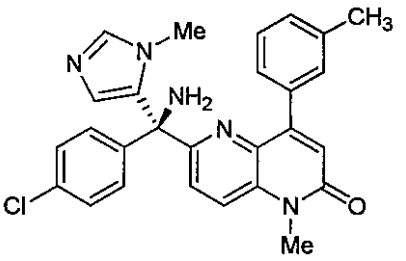
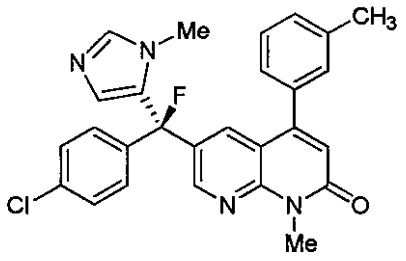
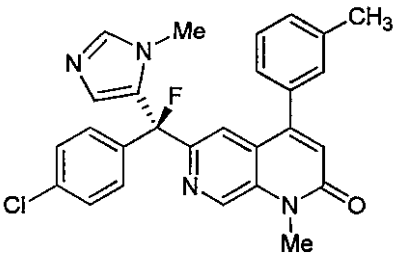
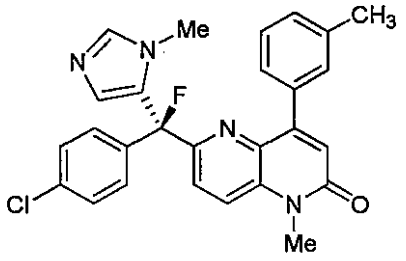
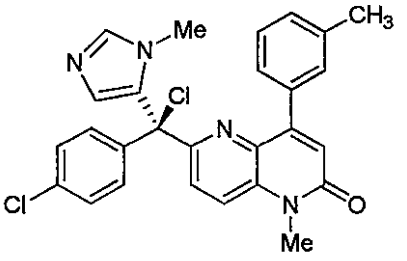
【０３５６】

【表１－５】

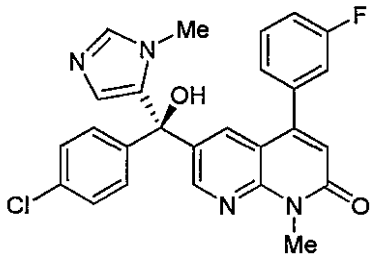
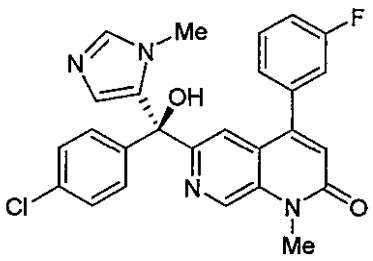
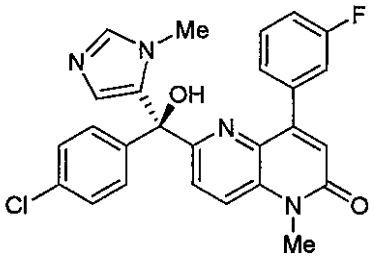
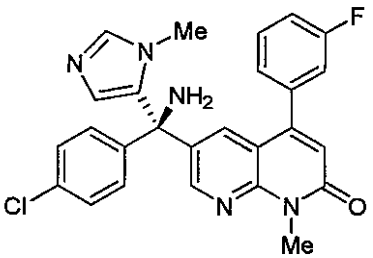
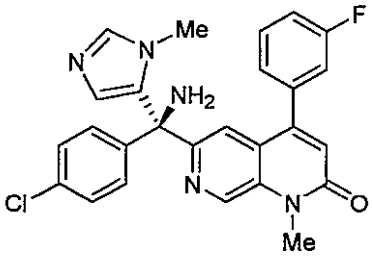
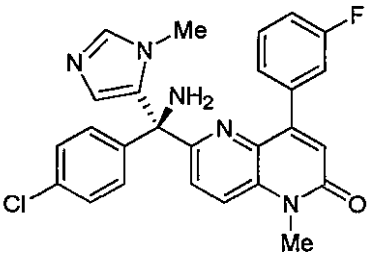
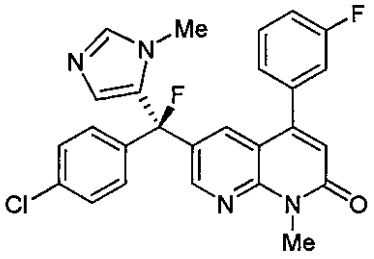
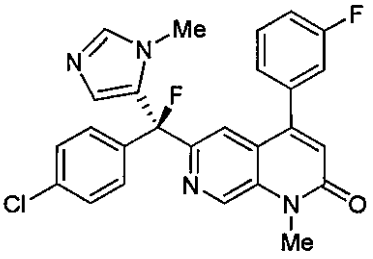
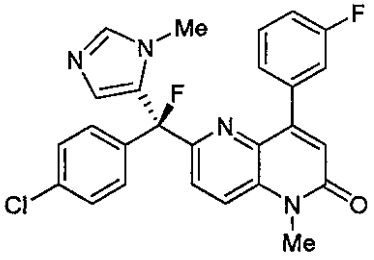
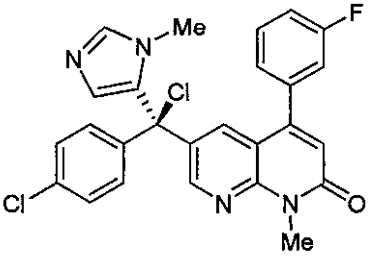
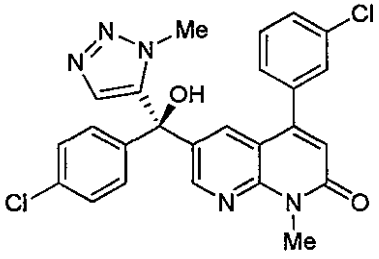
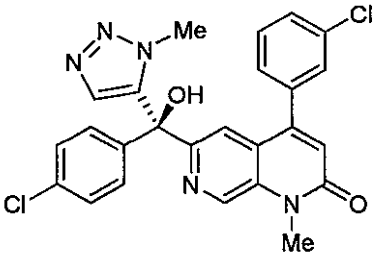
【０３５７】

【表１－６】

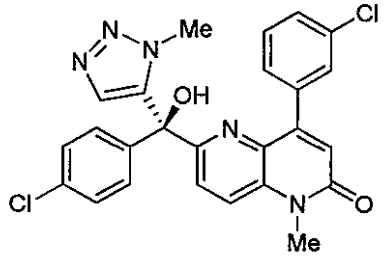
【０３５８】

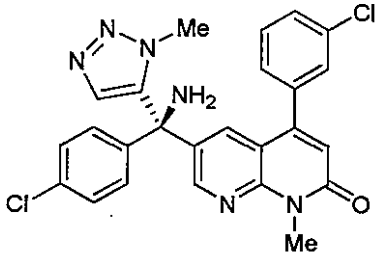
【表１－７】

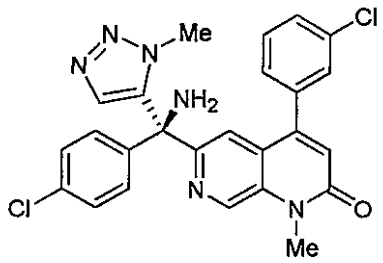













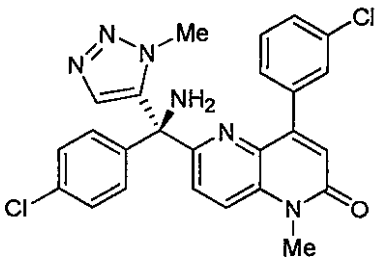
【０３５９】

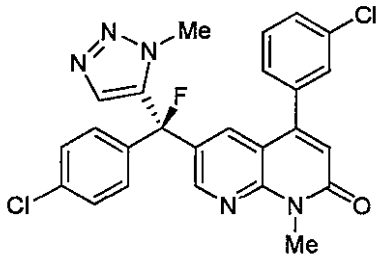
【表１－８】

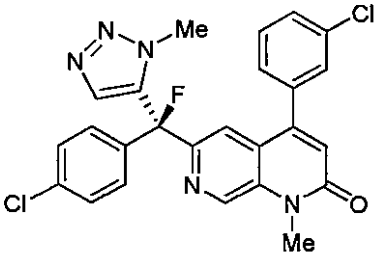


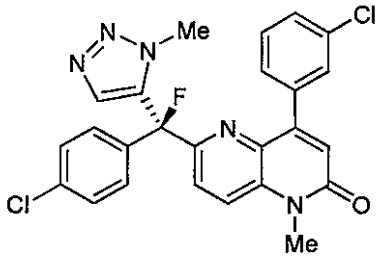


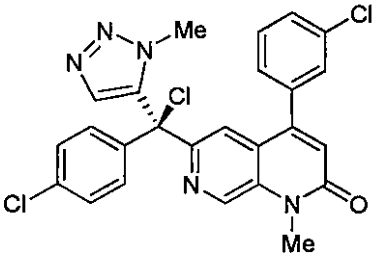


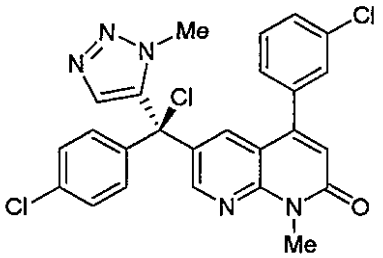


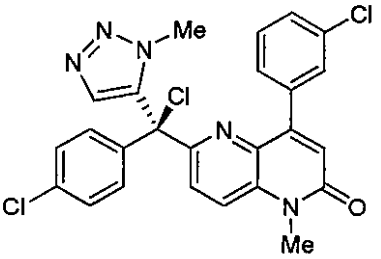


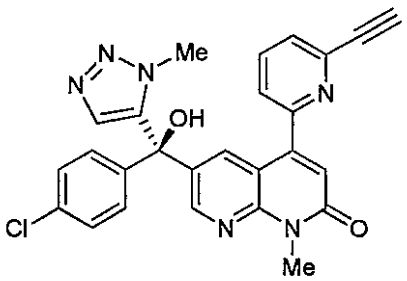


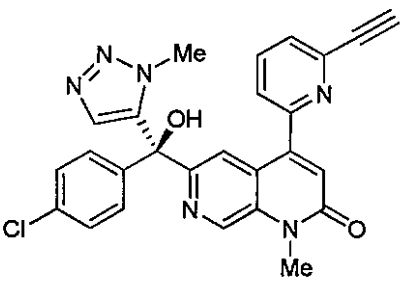






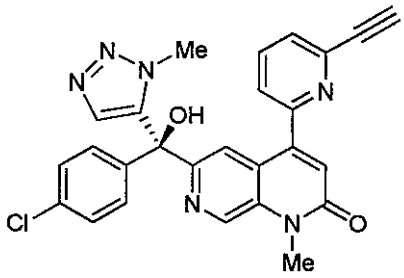


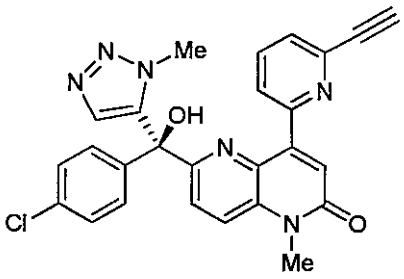


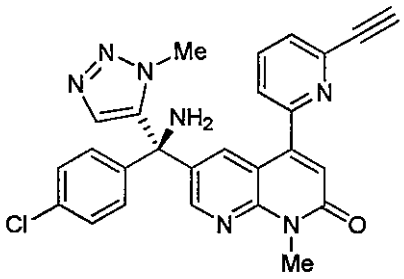


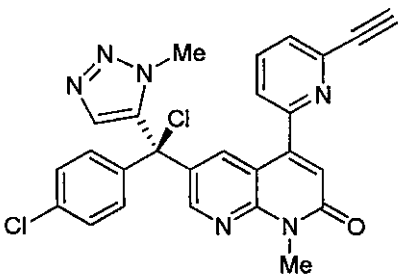
【０３６０】

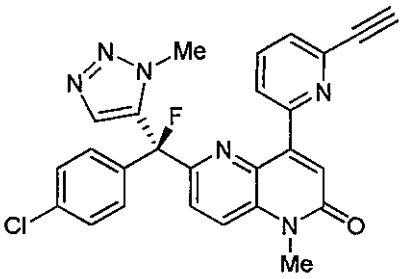
【表１－９】

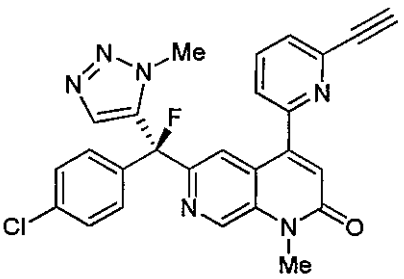


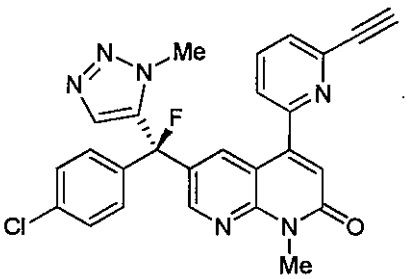


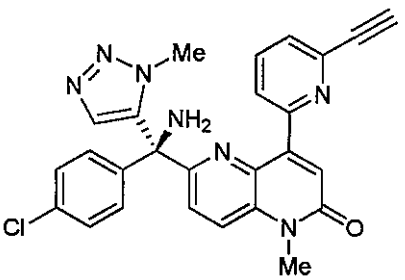


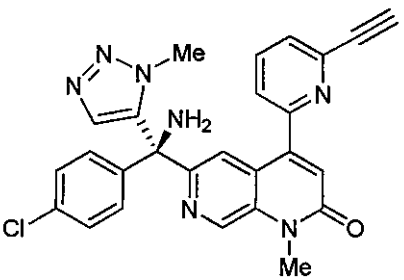


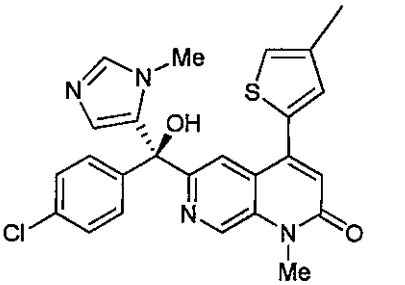






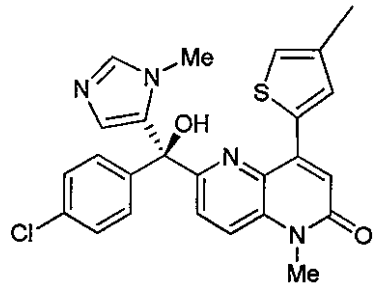


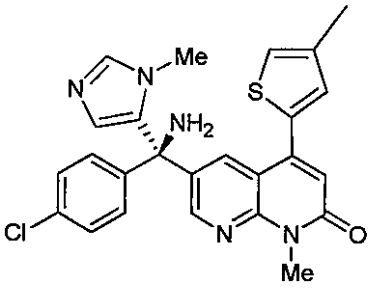


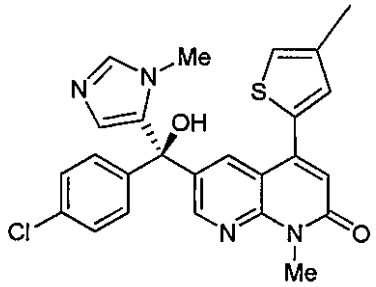


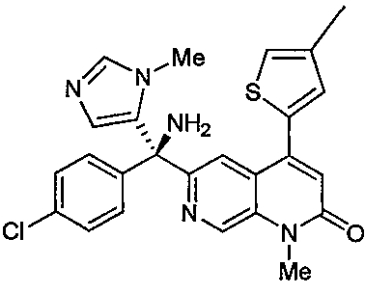
【０３６１】

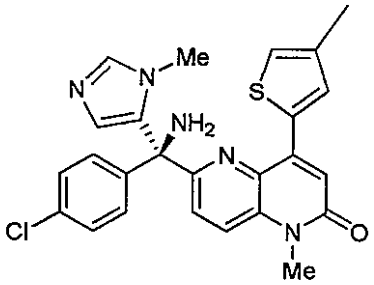
【表１－１０】

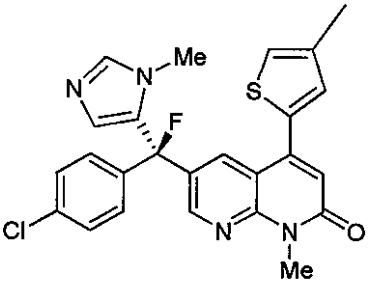


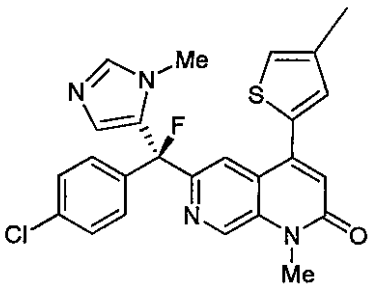


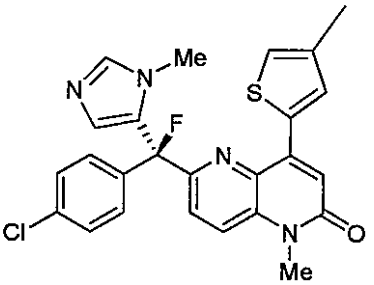


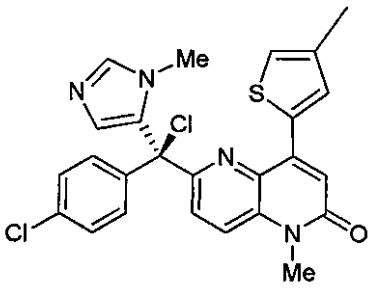


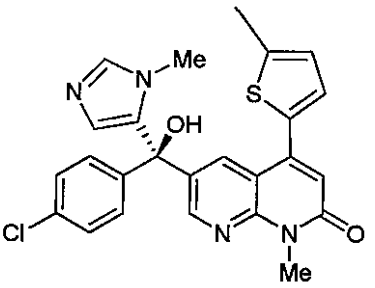






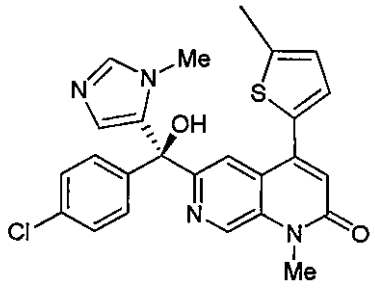


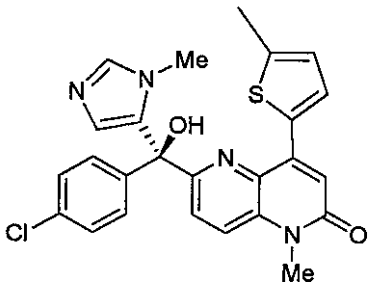


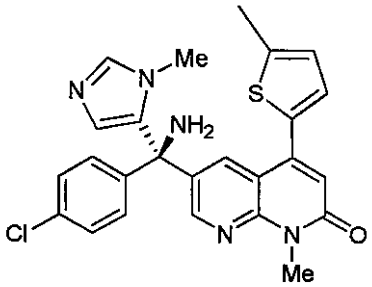


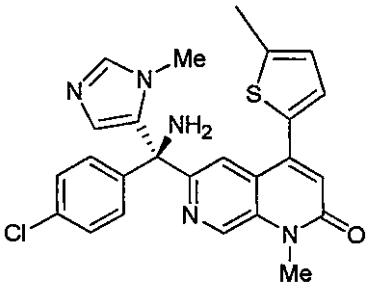
【０３６２】

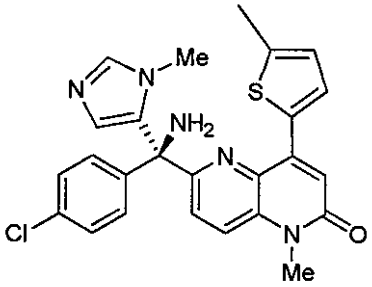
【表１－１１】

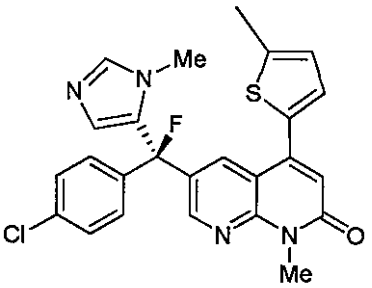


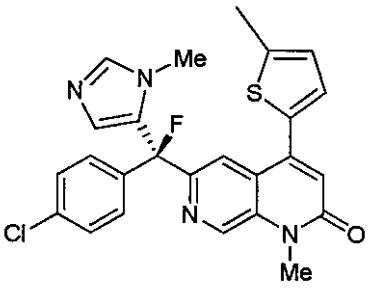


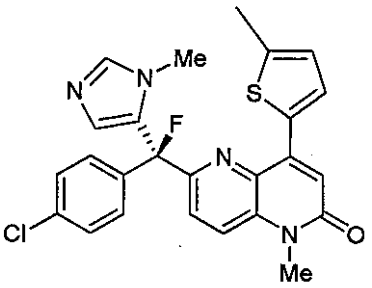


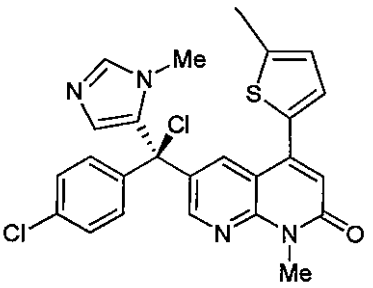


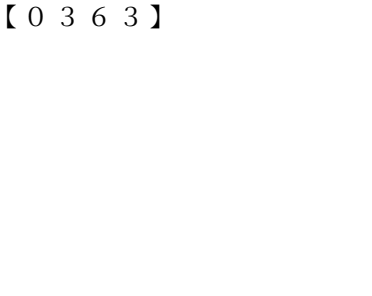


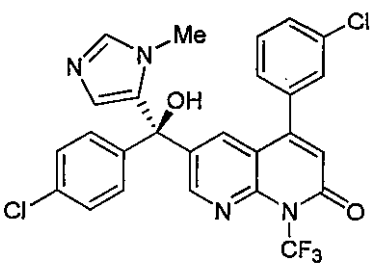






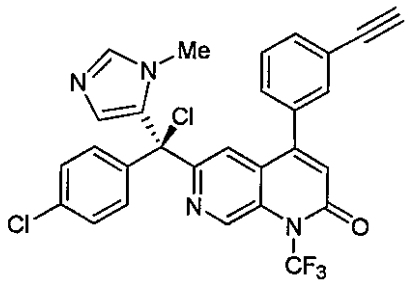


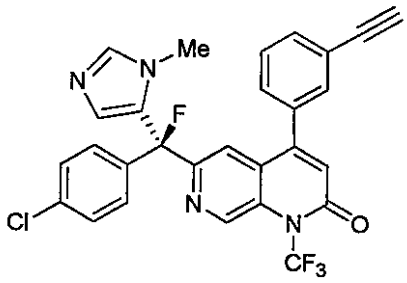


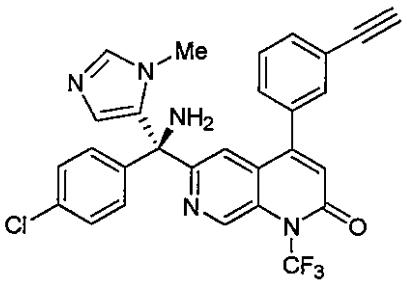


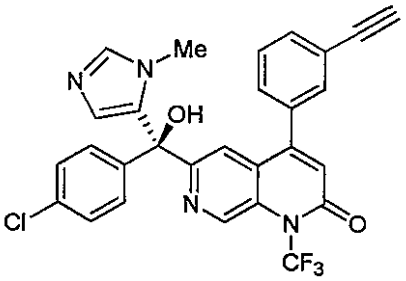
【０３６３】

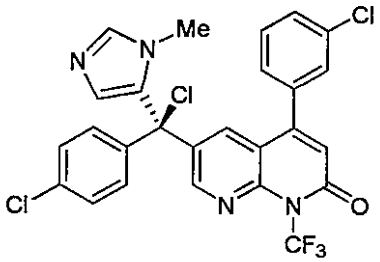
【表１－１２】

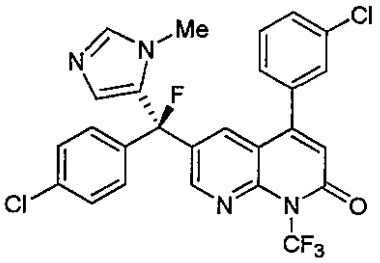


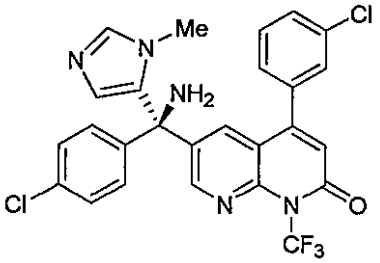


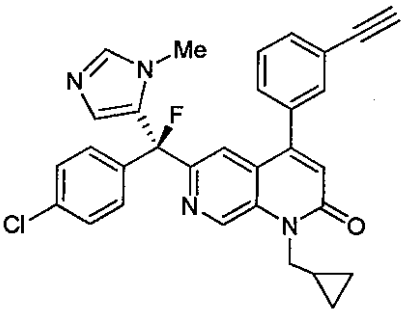


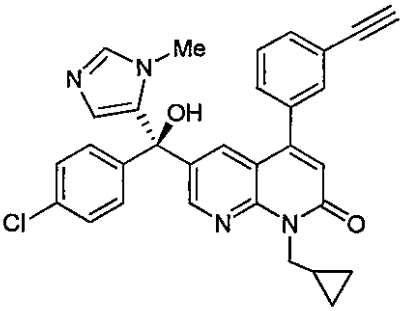


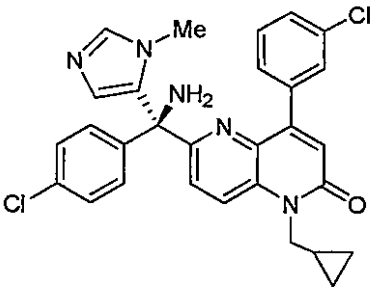






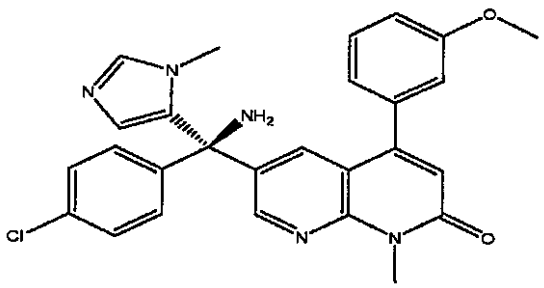


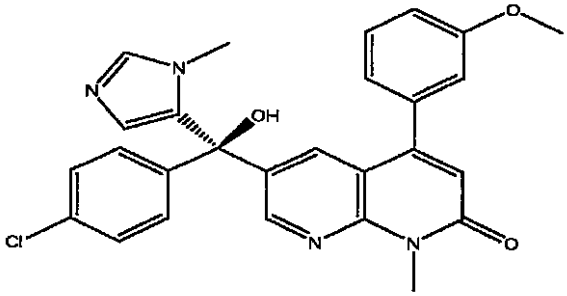




【０３６４】

【表１－１３】





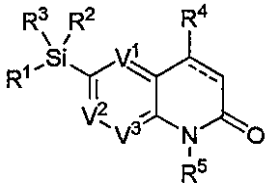
【０３６５】

[00209]上記で熟考した式Ｉの化合物に加えて、本発明は、以下に示す式Ｖの化合物も、更に提供する。

[00210]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｖ：

【０３６６】

【化１０８】



Ｖ

【０３６７】

の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、及び以下の式：

【０３６８】

【化１０９】

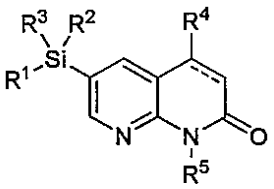
【０３６９】

は、式Ｉのために、上記で、そして本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

[00211]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｖ－ａ：

【０３７０】

【化１１０】



V-a

【０３７１】

の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、及び以下の式：

【０３７２】

【化１１１】

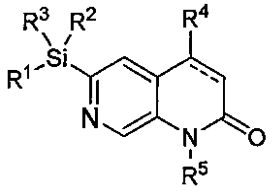
【０３７３】

は、式Ｉのために、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

[00212]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｖ－ｂ：

【０３７４】

【化１１２】



V-b

【０３７５】

の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、及び以下の式：

【０３７６】

【化１１３】

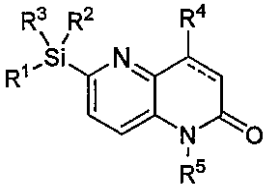
【０３７７】

は、式Ｉのために、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

[00213]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｖ－ｃ：

【０３７８】

【化１１４】

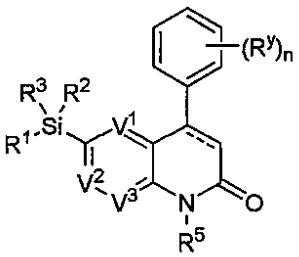


V-c

【０３７９】

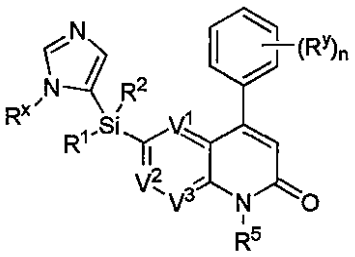
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、及び以下の式：

【０３８０】
【化１１５】
═══
【０３８１】
は、式Ｉのために、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
[00214]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｖ－ｄ：
【０３８２】
【化１１６】



V-d

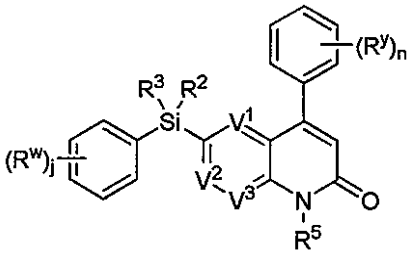
【０３８３】
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｒ^{y}、ｎ及び以下の式：
【０３８４】
【化１１７】
═══
【０３８５】
は、式Ｉのために、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
[00215]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｖ－ｅ：
【０３８６】
【化１１８】



V-e

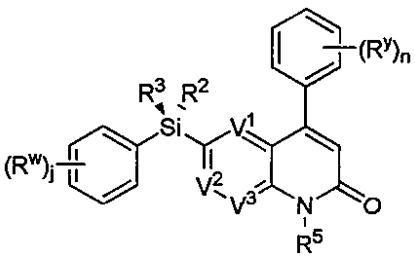
【０３８７】
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{5}、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｒ^{x}、Ｒ^{y}、及びｎは、式Ｉのために、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
【０３８８】
[00216]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｖ－ｆ：
【０３８９】

【化１１９】



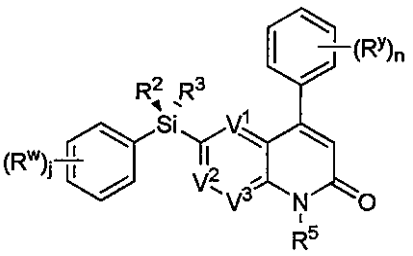
V-f

【０３９０】
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｒ^{w}、Ｒ^{y}、ｊ、及びｎは、式Ｉのために、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
【０３９１】
[00217]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｖ－ｇ：
【０３９２】
【化１２０】



V-g

【０３９３】
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｒ^{w}、Ｒ^{y}、ｊ、及びｎは、式Ｉのために、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。
【０３９４】
[00218]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｖ－ｈ：
【０３９５】
【化１２１】



V-h

【０３９６】
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｒ^{w}、Ｒ^{y}、ｊ、及びｎは、式Ｉのために、本明細書中で定義し、そ

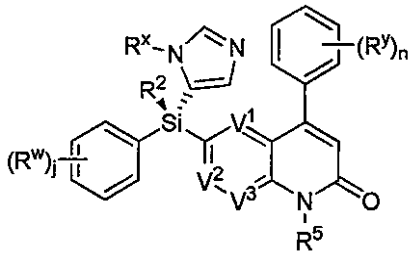
して記載したとおりである。

【０３９７】

[00219]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｖ－ｉ：

【０３９８】

【化１２２】



V-i

【０３９９】

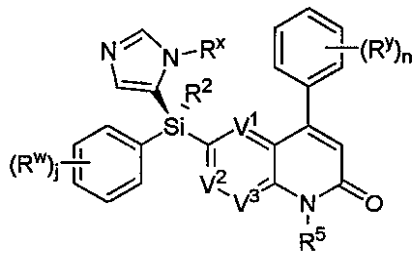
の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{2}、Ｒ^{5}、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｒ^{w}、Ｒ^{x}、Ｒ^{y}、ｊ、及びｎは、式Ｉのために、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

【０４００】

[00220]幾つかの態様において、本発明は、以下の式Ｖ－ｊ：

【０４０１】

【化１２３】



V-j

【０４０２】

の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、式中、それぞれのＲ^{2}、Ｒ^{5}、Ｖ^{1}、Ｖ^{2}、Ｖ^{3}、Ｒ^{w}、Ｒ^{x}、Ｒ^{y}、ｊ、及びｎは、式Ｉのために、本明細書中で定義し、そして記載したとおりである。

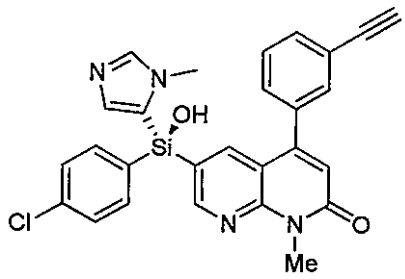
【０４０３】

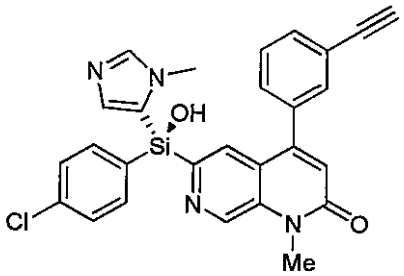
[00221]ある態様において、式Ｖの化合物は、表２中に示す以下の式のものである：

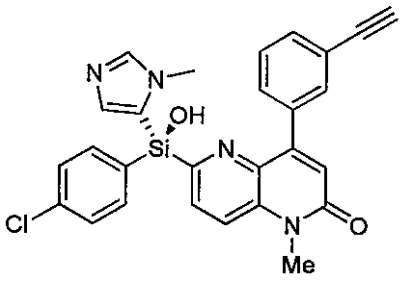
【０４０４】

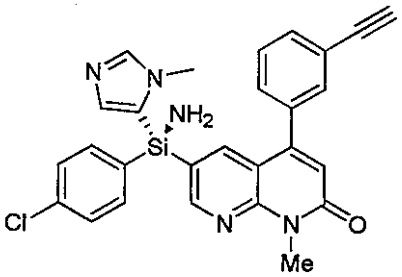
【表２－１】

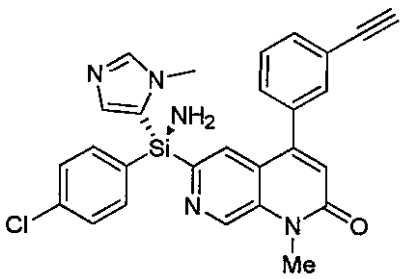
表２.

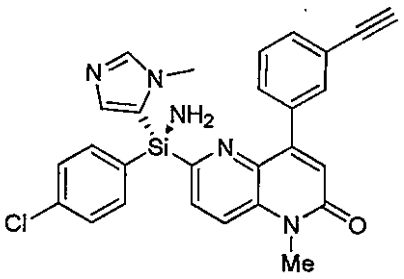


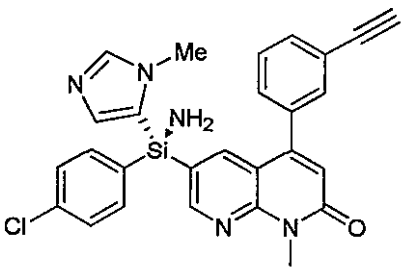


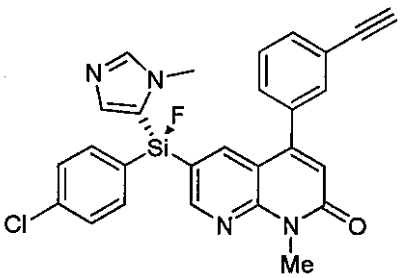


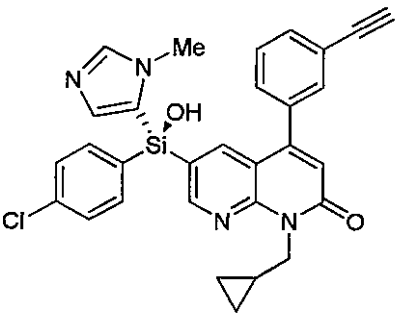


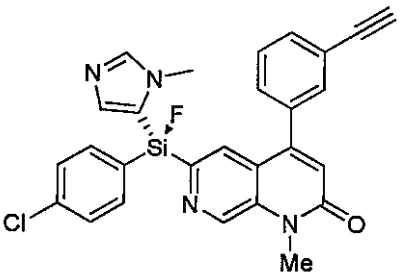






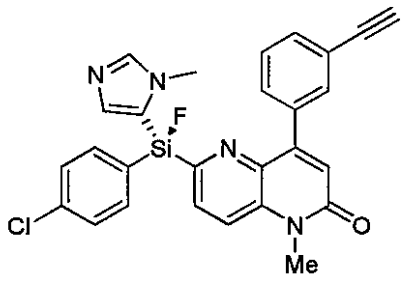
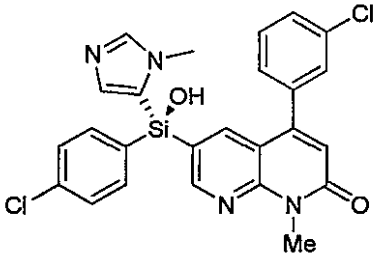
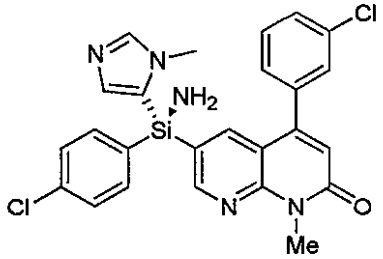
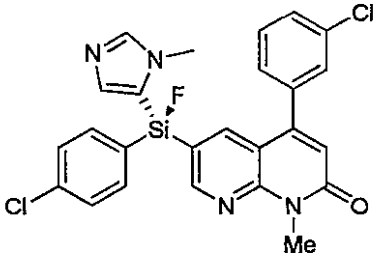
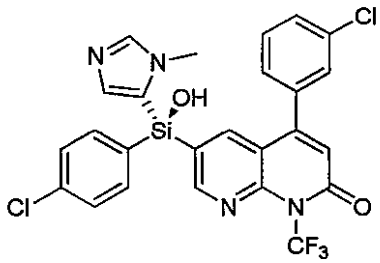
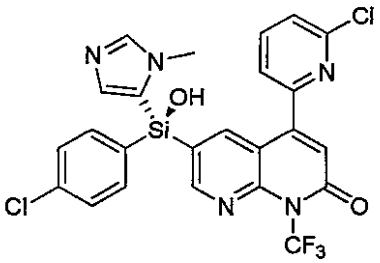
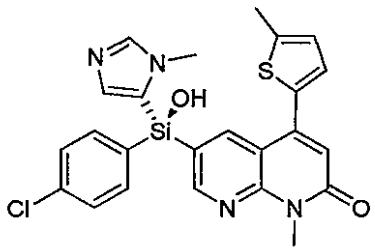
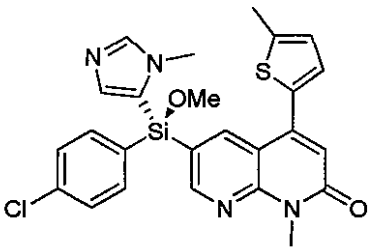
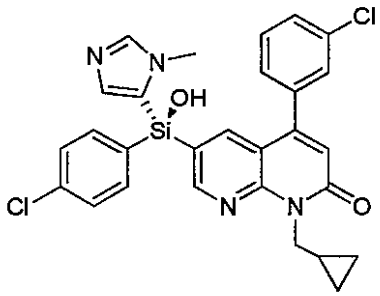
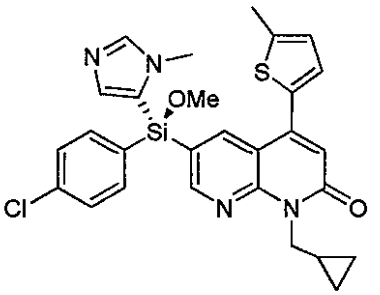






【０４０５】

【表２－２】

【０４０６】

[00222]本発明の幾つかの態様において、本明細書中で提供される化合物は、一つ又はそれより多いファルネシル化の標的タンパク質のファルネシル化を阻害する能力によって特徴づけられる。このような提供される化合物及び／又は組成物は、“ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤”であると考えられる。

【０４０７】

[00223]用語“ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤”が、特定の標的化合物のファルネシル化を阻害する化合物を記載するために当技術において普通に使用されていることは認識されるべきである。最も普通には、用語“ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤”は、Ｒａｓ及び／又はａが脂肪族側鎖を持つアミノ酸である“Ｃａａｘ－ボックス”配列要素をそのＣ－末端に含有するタンパク質のファルネシル化を阻害する薬剤に適用する

ために使用されている（ファルネシル化はシステイン残基において起こる）。更に最近になって、用語“ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤”は、他の標的（例えば、ＵＣＨ－Ｌ１）のファルネシル化を阻害する薬剤に対して適用するために使用されている（例えば、３／１８／０４に出願された６０／５５５，０９２；０３／１８／０５に出願された１１／０８４，７１５；０３／１８／０４に出願された６０／５５５，０７１；２００５年３月１８日に出願された１１／０８４，７３９；０３／１８／０４に出願された６０／５５５，０２０；０３／１９／０４に出願された６０／５５５，０１９；０３／１８／０５に出願された１１／０８４，７４０；０３／１８／０４に出願された６０／５５５，０７０；０３／１８／０５に出願された１１／０８４，６９５；１２／２３／０５に出願された６０／７５３，８０９；１２／２２／０６に出願された１１／６１５，０８８；０２／０２／０６に出願された６０／７６４，６７８；０２／０２／０７に出願されたＵＳＳＮ１２／１６１，６５０；２００６年６月１３日に出願された６０／８１３，１８１；０３／１８／０４に出願された６０／５５４，６３４；０３／１８／０５に出願された１１／０８４，７１６；０２／１８／０５に出願された６０／６５３，９８３；２００６年２月１６日に出願された１１／３５４，８９６；２００７年３月９日に出願された６０／８９４，０８６；２００８年３月７日に出願されたＰＣＴ／ＵＳ０８／５６１６２；２００７年５月３日に出願された６０／９１５，８２８；２００８年５月２日に出願されたＰＣＴ／ＵＳ０８／６２４３７；２００８年１２月１０日に出願された６１／１２１，３７３；を参照されたい）。典型的には、化合物は、これが直接ファルネシルトランスフェラーゼ酵素を標的とする（例えば結合する）か、又はこれが一つ又はそれより多い興味ある標的のファルネシル化の減少を他の方法で達成するかに関わらず、“ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤”と考えられる。

【０４０８】

[00224] ファルネシル基によるタンパク質の修飾は、多くのタンパク質の機能に重要な影響を有することができる。ファルネシル化されたタンパク質は、典型的には、更なるＣ－末端修飾現象を受け、これは、三つのＣ－末端アミノ酸のタンパク分解性除去及びＣ－末端のシステインのカルボキシメチル化を含む。これらのＣ－末端修飾は、タンパク質－膜の結合、並びにタンパク質－タンパク質の相互作用を容易にする。ファルネシル化は、基質タンパク質のＣ－末端において存在するシステインを含有するモチーフを認識するヘテロ二量体酵素であるタンパク質ファルネシルトランスフェラーゼ（ＦＴアーゼ）によって触媒される。ＦＴアーゼは、ファルネシルピロリン酸からファルネシル基を移動し、そしてファルネシル及び関係するシステイン残基間にチオエーテル連結を形成する。

【０４０９】

[00225]ある態様において、特定の標的のファルネシル化に対する提供される化合物の阻害活性は、ｉｎ　ｖｉｖｏ及び／又はｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイによって分析することができる。ある態様において、組換えファルネシルトランスフェラーゼを使用したｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイにおいて測定したようなＩＣ$_{50}$は、約１００ｎＭより小さい。ある態様において、ＩＣ$_{50}$は、約５０ｎＭより小さい。ある態様において、ＩＣ$_{50}$は、約１０ｎＭより小さい。ある態様において、ＩＣ$_{50}$は、約５ｎＭより小さい。ある態様において、ＩＣ$_{50}$は、約１ｎＭより小さい。

【０４１０】

[00226]本発明の幾つかの態様において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤として作用する提供される化合物は、異なった標的タンパク質（即ち、少なくとも一つの好まれる標的及び少なくとも一つの好まれない標的）のファルネシル化に対する差動的効果を達成する条件下及び／又は投与計画によって特徴づけられ、及び／又はそれによって投与される。多くの態様において、好まれない標的はＲａｓである。幾つかの態様において、好まれない標的は、ＣａａＸ配列要素を含有する；幾つかのこのような態様において、Ｘは、いずれものアミノ酸である；幾つかのこのような態様において、Ｘは、セリン、メチオニン、グルタミン（ｇｕｔａｍｉｎｅ）、アラニン、又はトレオニンである。幾つかの態様において、好まれる標的は、非Ｒａｓ標的である。幾つかの態様において、好まれる

標的は、ＣａａＸ－ＣＯＯＨ配列要素を含有しない（本明細書中に記載されるように）。幾つかの態様において、好まれる標的は、ＣＫａａ－ＣＯＯＨ配列要素（ここでＫはリシンである）を含有する。幾つかの態様において、好まれる標的は、ＣＫＡＡ－ＣＯＯＨ配列要素（ここでＡはアラニンである）を含有する。幾つかの態様において、好まれる標的は、ＵＣＨ－Ｌ１であることができる。ＵＣＨ－Ｌ１がｉｎ　ｖｉｖｏでファルネシル化されることが、最近発見されている。ＵＣＨ－Ｌ１は、膜と結合し、そしてこの膜との結合はファルネシル化によって仲介される。ファルネシル化されたＵＣＨ－Ｌ１は、更にα－シヌクレインの蓄積を安定化する。本発明は、ＵＣＨ－Ｌ１と膜の解離及びα－シヌクレインの分解の促進をもたらすものであるＵＣＨ－Ｌ１ファルネシル化の予防又は阻害に関する。α－シヌクレインの蓄積は、ＰＤ、ＤＬＢＤ、及びＭＳＡにおいて病原性であるために、α－シヌクレインの分解の増加及び／又はα－シヌクレイン蓄積の阻害は、α－シヌクレインの病原性の蓄積に伴う毒性を寛解させる。

【０４１１】

[00227]本発明の化合物の効果は、タンパク質のファルネシル化の阻害に関係しない機構によってもたらされることができる。例えば、ＦＴＩ類似体、或いはＦＴＩ／ＦＴアーゼ／ファルネシルピロリン酸又はＦＴＩ／ＦＴアーゼ複合体は、タンパク症に関係する生化学的／生理学的経路に影響する微小管及びＨＤＡＣを含む一つ又はそれより多い細胞内タンパク質／類と相互作用することができる。更に、ＦＴＩの低い濃度又は投与量において、ＦＴアーゼの関与を伴う又は伴わない、ＦＴＩの他の細胞内タンパク質との相互作用、例えば微小管のアセチル化機構は、タンパク症の療法的治療の非ファルネシル化基質機構をもたらすことができる。

【０４１２】

[00228]幾つかの態様において、本明細書中で提供される化合物が、異なった標的タンパク質（即ち、少なくとも一つの好まれる標的及び少なくとも一つの好まれない標的）のファルネシル化に対する差別的効果を達成する条件下及び／又は投与計画によって特徴づけられ、及び／又はそれによって投与される場合、好まれる標的に対する効果は、好まれない標的に対する効果より、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、１００、５００、又は１０００倍、或いはそれより大きい。

【０４１３】

[00229]幾つかの態様において、本発明によって使用されるファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、Ｒａｓのファルネシル化の５０％より少ない減少を達成する条件下及び／又は投与計画によって特徴づけられ、及び／又はそれによって投与される。幾つかの態様において、Ｒａｓのファルネシル化は、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％又は更に少なく、より少なく減少される。研究が、癌の治療における有益な効果を達成するために、Ｒａｓのファルネシル化を５０％より多く、そしてしばしば５０％よりはるか多く減少しなければならないことを例示していることは当業者によって認識されるものである。本発明の幾つかの態様において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、癌の治療における効果のために必要な投与量より、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、１００、５００、１０００倍少ない又はそれより更に少ない投与量で使用される。

【０４１４】

[00230]幾つかの態様において、本発明によって使用される化合物は、一つ又はそれより多い興味あるタンパク質の凝集物のレベルの減少を達成する条件下及び／又は投与計画によって特徴づけられ、及び／又はそれによって投与される。幾つかの態様において、凝集及び／又は脱凝集及び／又はタンパク質破壊の速度は変更される。幾つかのこのような態様において、本明細書中で提供される化合物の生物への投与は、一つ又はそれより多い興味ある特定の組織における凝集物のレベルを減少する。幾つかの態様において、凝集物は、α－シヌクレイン（シヌクレイン病）、ｔａｕ（タウオパチー）、アミロイド（アミロイドパチー）、ＳＯＤ１（ＳＯＤ１タンパク症）、ＴＤＰ－４３（ＴＤＰ－４３タンパ

ク症）、ハンチンチン、及びこれらの組合せからなる群から選択されるタンパク質の凝集物である。幾つかの態様において、標的組織は、脳であるか、又はそれを含む。幾つかの態様において、凝集物のレベルは、少なくとも９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、又は更に多く減少される。

【０４１５】

[00231]本発明の幾つかの態様において、本明細書中で提供される化合物は、細胞周期の進行の有意な阻害を達成しない条件下及び／又は投与計画によって特徴づけられ、及び／又はそれによって投与される。例えば、幾つかの態様において、本明細書中で提供される化合物は、１００％、９５％、９０％、８５％、８０％、７５％、７０％、６５％、６０％、５５％、５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％より少ない細胞周期の進行の阻害を達成する条件下及び／又は投与計画によって特徴づけられ、及び／又はそれによって投与される。幾つかの態様において、本明細書中で提供される化合物は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの癌細胞の増殖に対する効果に対して試験した場合、０．００１－０．０１０ｎＭ、０．０１－０．１０ｎＭ、０．１０－１ｎＭ、又は１－１０ｎＭの範囲のＫｉを示す。

【０４１６】

[00232] 幾つかの態様において、本明細書中で提供される化合物は、タンパク質クリアランス経路（例えば、ファルネシル化の阻害による）の刺激を達成する条件下及び／又は投与計画によって特徴づけられ、及び／又はそれによって投与される。幾つかの態様において、本明細書中で提供される化合物は、自食作用の刺激を達成する条件下及び／又は投与計画によって特徴づけられ、及び／又はそれによって投与される。幾つかの態様において、本明細書中で提供される化合物は、神経の自食作用、マクロ自食作用、及び／又はミクロ自食作用の刺激を達成する条件下及び／又は投与計画によって特徴づけられ、及び／又はそれによって投与される。

【０４１７】

[00233]幾つかの態様において、本明細書中で提供される化合物は、一つ又はそれより多いタンパク質折り畳み経路の変更、タンパク質凝集の減少、タンパク質分解経路の変更、等を達成する条件下及び／又は投与計画によって特徴づけられ、及び／又はそれによって投与される。幾つかの態様において、このような変更は、関連する経路を刺激する。幾つかの態様において、このような変更は、関連する経路を阻害する。

【０４１８】

[00234]幾つかの態様において、本明細書中で提供される化合物は、ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ“ＧＧＴアーゼ”活性の有意な阻害を達成しない条件下及び／又は投与計画によって特徴づけられ、及び／又はそれによって投与される。幾つかの態様において、ＧＧＴアーゼ活性は、１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１２％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、又は７５％より多くは阻害されない。

【０４１９】

[00235]幾つかの態様において、本明細書中で提供される化合物は、ＧＧＴアーゼ活性と比較したファルネシルトランスフェラーゼ活性の差別阻害（好まれる標的に関して）を達成する条件下及び／又は投与計画によって特徴づけられ、及び／又はそれによって投与される。幾つかの態様において、本明細書中で提供される化合物は、ＧＧＴアーゼ阻害のレベルより少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、１００、５００、又は１０００倍、或いはそれより大きいファルネシルトランスフェラーゼ阻害のレベル（好まれる標的に関して）を達成する条件下及び／又は投与計画によって特徴づけられ、及び／又はそれによって投与される。

【０４２０】

４．本発明の化合物を提供する方法

[00236]提供される化合物は、当業者にとって既知の方法によって調製され、そして以

下のスキーム１－４中に例示される方法を含む。他に注記しない限り、全ての可変基は、上記において定義されたとおりであり、そして本明細書中の群及び下位群のものである。

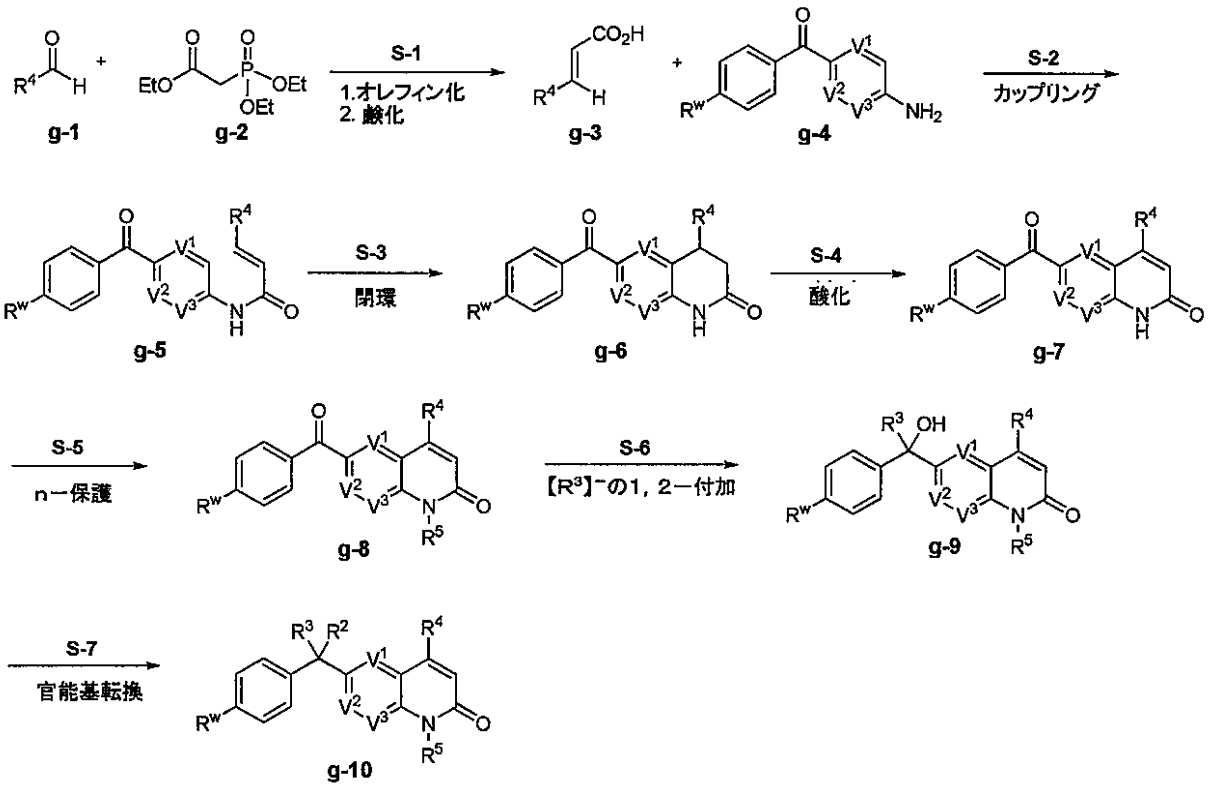
【０４２１】

[00237]以下のスキームにおいて、特定の保護基、脱離基、又は転換条件が示されている場合、他の保護基、脱離基、及び転換条件も更に適しており、そして意図されていることを当業者は認識するものである。このような基及び転換は、そのそれぞれの全てが本明細書中に参考文献として援用される、Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，Ｍ．Ｂ．Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｊ．Ｍａｒｃｈ，５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，２００１，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，Ｒ．Ｃ．Ｌａｒｏｃｋ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９、及びＰｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９中に詳細に記載されている。

【０４２２】

【化１２４】

スキーム １



【０４２３】

[00238]上記スキーム１の工程Ｓ－１に示すように、アルデヒドｇ－１のリン酸ジエチルｇ－２によるオレフィン化は、α，β－不飽和のエチルエステルを与え、これは、その後の鹸化により、対応するα，β－不飽和酸ｇ－３を与える。幾つかの態様において、オレフィン化は、塩基性条件（例えば、水素化ナトリウム）下で、例えばエーテル性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ））のような非プロトン性媒体中で進行する。幾つかの態様において、鹸化は、塩基性の水性条件（例えば、水酸化物水溶液）下で、高温（例えば、還流）で起こる。

【０４２４】

[00239]上記の工程Ｓ－２において、α，β－不飽和酸３は、アミンｇ－４にカップリングされて、α，β－不飽和のアミドｇ－５を与える。幾つかの態様において、カップリングは、塩基性条件（ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ））下で、適した溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ））中で、α，β－不飽和アミドｇ－５への所望の転換に影響することが知られた一つ又はそれより多いいずれものカップリング試薬（例えば、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド（ＥＤＣ））を使用して進行する。

【０４２５】

[00240]上記工程Ｓ－３に例示するように、α，β－不飽和アミドｇ－５は、閉環を受けて、環化されたラクタムｇ－６を与える。ある態様において、環化は、適当な触媒への暴露において起こる。幾つかの態様において、触媒は、酸（例えば、ポリリン酸（ＰＡＡ））であり、そして環化は高温（約１００℃）で起こる。

【０４２６】

[00241]上記工程Ｓ－４に示すように、化合物ｇ－６の酸化は、不飽和の化合物ｇ－７を与える。酸化は、所望の転換に影響する当技術において既知のいずれもの酸化剤を使用して達成することができる。幾つかの態様において、酸化は、化合物ｇ－６の適当な溶媒中のハロゲン（例えば、ブロモベンゼン中の臭素）への高温（約１６０℃）における概略１２時間の暴露により起こる。

【０４２７】

[00242]工程Ｓ－５は、化合物ｇ－８を与える、化合物ｇ－７のアミド分子の窒素の保護及び／又は置換を例示する。幾つかの態様において、窒素は、適したアシル化試薬（例えば、適した酸無水物又は酸塩化物）を使用してアシル化される。幾つかの態様において、窒素は、適したアルキル化試薬（例えば、ヨウ化メチル）を使用して、塩基性の条件（例えば水酸化ナトリウム）下でアルキル化される。ある態様において、アルキル化は、塩化アンモニウム塩（例えば、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム（$Bn(Et)_3NCl$））の存在中で起こる。

【０４２８】

[00243]上記工程Ｓ－６に示したように、R^3の設置は、カルビノールｇ－９を与える、適当な求核試薬のケトンｇ－８への付加により起こる。幾つかの態様において、求核試薬は、例えば、脱プロトン化或いは適した塩基又はリチウム化試薬（例えば、ブチルリチウム）を乾燥したエーテル性溶媒（例えばＴＨＦ）中の無水の条件下で、低温（例えば、－７８℃）で使用するリチウム－ハロゲン交換のいずれかによって前もって形成された有機リチウム又は有機金属化合物である。

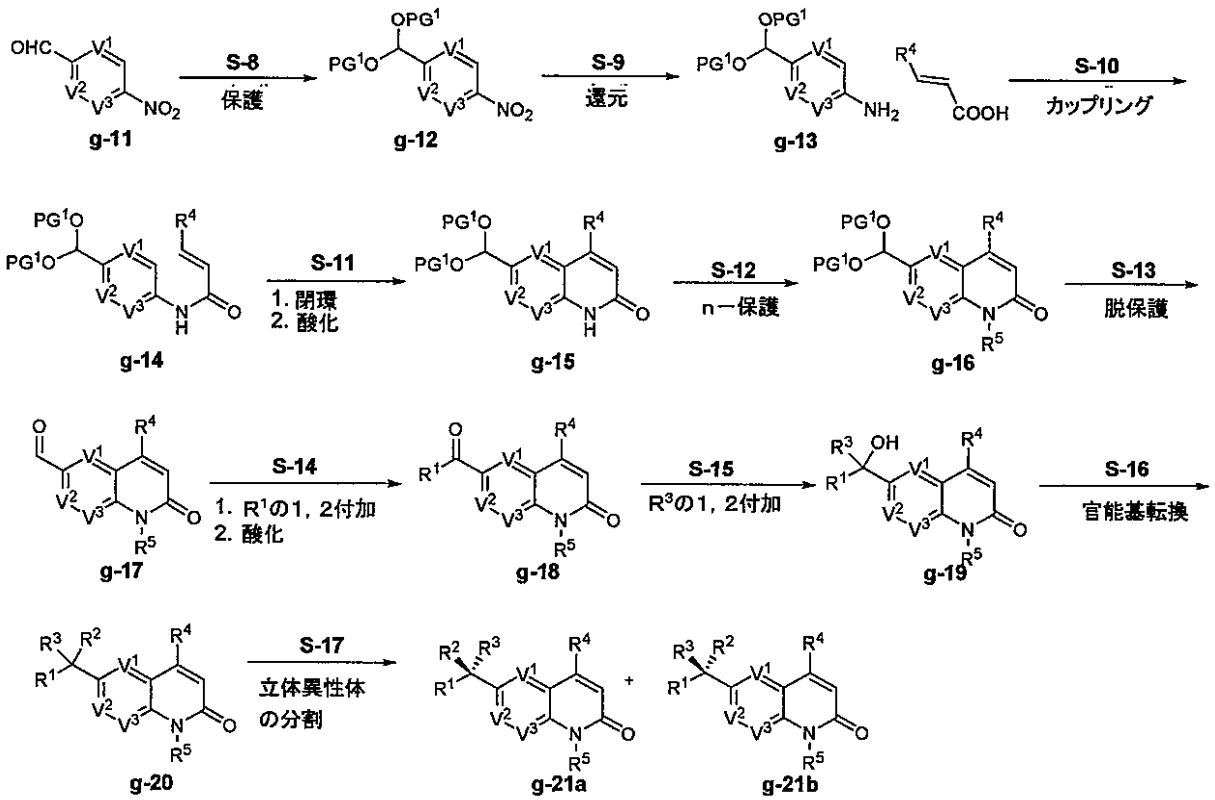
【０４２９】

[00244]上記工程Ｓ－７に記載したように、カルビノールｇ－９は、R^2を設置し、そして化合物ｇ－１０を得るための、適した求核試薬による各種の官能基転換及び／又は置換反応を受けることができる。ある態様において、置換は、求核試薬（例えば、水酸化アンモニウム）の存在中の活性化剤（例えば、塩化スルホニル）への暴露により起こる。いずれもの数の活性化剤及び求核試薬を、R^2を設置するために使用することができることは当業者にとって容易に明白となるものである。更に、Ｓ－７は、本明細書中で官能基転換として記載されているが、いずれもの数の反応をこの位置で起こすことができ、そしてこのような方法も更に意図されていることは当業者にとって明白であるものである。

【０４３０】

【化１２５】

スキーム 2



【０４３１】

[00245]スキーム２は、提供される化合物の別の合成方法を示す。

[00246]上記工程Ｓ－８に示したように、アルデヒドｇ－１１は、適した保護基を使用して保護されて、アセタールｇ－１２を与える。幾つかの態様において、アセタールは、適当なジオール（例えば、エチレングリコール）を、酸触媒の存在中で使用して形成される環式アセタールである。ある態様において、酸触媒は、有機酸（例えば、パラ－トルエンスルホン酸（ＰＴＳＡ））である。

【０４３２】

[00247]上記工程Ｓ－９に示したように、ｇ－１２のニトロ分子の還元は、対応するアミンｇ－１３を与える。ある態様において、還元は、水素化物還元剤（例えば、水素化アルミニウムリチウム（ＬＡＨ））を使用して起こる。

【０４３３】

[00248]上記工程Ｓ－１０に示したように、アミンｇ－１３を、α，β－不飽和酸（例えば、上記スキーム１の化合物ｇ－３）に、塩基性の条件（ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ））下で、適した溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ））中で、一つ又はそれより多いカップリング剤（類）（例えば、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド（ＥＤＣ）及びｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ））を使用して、α，β－不飽和アミドｇ－１４を得るために、カップリングさせる。

【０４３４】

[00249]上記工程Ｓ－１１に例示したように、α，β－アミドｇ－１４の閉環は、環化された化合物を与え、これは、その後酸化されて、化合物ｇ－１５を与える。幾つかの態様において、環化は触媒を必要とする。ある態様において、環化は、酸性の条件下で高温で（例えば、１００℃におけるポリリン酸）起こる。

【０４３５】

[00250]上記工程Ｓ－１２に示したように、ｇ－１５のα，β－不飽和ラクタムの窒素のＮ－保護は、化合物ｇ－１６を与える。この反応は、保護反応として本明細書中で記載されているが、いずれもの数の反応をこの位置で起こすことができ、そしてこのような方法も更に意図されていることは当業者にとって明白であるものである。非制約的な例として、使用される試薬にもよるが、先に記載した方法は、アルキル化又はアシル化反応であることができる。

【０４３６】

[00251]上記工程Ｓ－１３に示したように、化合物ｇ－１６のアセタール保護基の脱保護は、アルデヒドｇ－１７を与える。幾つかの態様において、脱保護は、酸への暴露により起こる。ある態様において、酸は有機酸（例えば、ｐＴＳＡ）である。

【０４３７】

[00252]上記Ｓ－１４に示したように、アルデヒドｇ－１７への適した求核試薬の添加は、R^1基を設置し、そして対応するカルビノール中間体を生じる。幾つかの態様において、求核試薬は、適当な塩基及び／又はメタル化試薬を使用して、アルデヒドへの暴露に先だって、前もって調製される。ある態様において、求核試薬は、例えばエーテル性溶媒（例えば、ＴＨＦ）のような非プロトン性溶媒中で対応するグリニャール試薬を形成することによって産生される。アルデヒド１７のカルボニル基への１，２－添加から得られるアルコール中間体は、次いで対応するケトンｇ－１８に酸化される。幾つかの態様において、酸化は、適当な金属酸化物（例えば、MnO_2）を使用して行われる。

【０４３８】

[00253]上記工程Ｓ－１５に示したように、ケトンｇ－１８への求核試薬の添加は、R^3を設置し、そして対応するカルビノールｇ－１９を与える。幾つかの態様において、求核試薬は、適当な塩基及び／又はメタル化試薬を使用して、ケトンへの暴露に先だって、前もって調製される。ある態様において、求核試薬は、リチウム化試薬（例えば、ｎ－ブチルリチウム）を、例えばエーテル性溶媒（例えば、ＴＨＦ）のような非プロトン性溶媒中で使用して前もって調製される。幾つかの態様において、ルイス酸触媒が、添加に対してカルボニルを活性化するために使用される。ある態様において、ルイス酸触媒は、トリアルキルシリルハロゲン化物（例えば、塩化トリエチルシリル（ＴＥＳＣｌ）又は塩化トリメチルシリル（ＴＭＳＣｌ））である。

【０４３９】

[00254]上記工程Ｓ－１６に示したように、次いでカルビノール中間体ｇ－１９は、ヒドロキシ分子を、化合物ｇ－２０のR^2に転換する各種の反応を受けることができる。例示的なこのような方法は、上記スキーム１の工程Ｓ－７に記載したとおりである。

【０４４０】

[00255]工程Ｓ－１７に示すように、化合物ｇ－２０は、化学技術において既知のいずれもの方法を使用して分割することができる。ある態様において、キラルＨＰＬＣによる分割は、ｇ－２１ａ及びｇ－２１ｂを与える。それぞれの上述のスキームにおいて、記載された合成を行うために、各種の適した試薬及び反応条件を使用することができることは当業者にとって容易に明白となるものである。

【０４４１】

５．組成物及び製剤

[00256]ある態様によれば、本発明は、提供される化合物、又は医薬的に受容可能なその塩、及び医薬的に受容可能な担体、アジュバント、又はベヒクルを含んでなる組成物を提供する。ある態様において、本発明は、表１又は表２の化合物、或いは医薬的に受容可能なその塩、及び医薬的に受容可能な担体、アジュバント、又はベヒクルを含んでなる医薬組成物を提供する。典型的には提供される組成物中の化合物の量は、例えば投与計画の一部として投与される場合、生物学的試料又は患者中の標的のファルネシル化を測定可能な程度に阻害するために有効であるようなものである。ある態様において、本発明の組成物は、このような組成物を必要とする患者への投与のために処方される。幾つかの態様において、本発明の組成物は、患者への経口投与のために処方される。

【０４４２】
[00257]本発明の組成物は、経口、非経口、吸入用噴霧剤によって、局所、直腸、鼻腔、頬側、膣、又は移植された貯蔵所を経由して投与することができる。用語“非経口”は、本明細書中で使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内及び頭蓋内注射又は注入技術を含む。好ましくは、組成物は経口、腹腔内又は静脈内に投与される。本発明の組成物の滅菌注射用形態は、水性又は油性懸濁液であることができる。これらの懸濁液は、適した分散又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、当技術において既知の技術によって処方することができる。滅菌注射用製剤は、更に非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液、例えば１，３－ブタンジオール中の溶液であることもできる。受容可能なベヒクル及び溶媒中で、使用することができるものは、水、リンゲル溶液及び等張塩化ナトリウム溶液である。更に、溶媒又は懸濁媒体として、滅菌不揮発油が慣用的に使用される。

【０４４３】
[00258]この目的のために、合成のモノ－又はジ－グリセリドを含むいずれもの無刺激の不揮発油を使用することができる。オレイン酸のような脂肪酸及びそのグリセリド誘導体、特にそのポリオキシエチル化変種は、オリーブ油又はひまし油のような天然の医薬的に受容可能な油類であるように注射溶剤の調製において有用である。これらの油の溶液又は懸濁液は、更に乳液及び懸濁液を含む医薬的に受容可能な剤形の製剤中で普通に使用される、カルボキシメチルセルロース又は同様な分散剤のような長鎖アルコール希釈剤又は分散剤を含有することができる。医薬的に受容可能な固体、液体、又は他の剤形の製造において普通に使用されるＴｗｅｅｎ、Ｓｐａｎｓ及び他の乳化剤又は生体利用性向上剤のような他の普通に使用される界面活性剤も、更に処方の目的のために使用することができる。

【０４４４】
[00259]本発明の医薬的に受容可能な組成物は、制約されるものではないが、カプセル、錠剤、水性懸濁液又は溶液を含むいずれもの経口的に受容可能な剤形で経口投与することができる。経口使用のための錠剤の場合、普通に使用される担体は、ラクトース及びトウモロコシデンプンを含む。ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤も、典型的には更に加えられる。カプセルの形態の経口投与のために、有用な希釈剤は、ラクトース及び乾燥されたトウモロコシデンプンを含む。経口使用のために水性懸濁液が必要な場合、活性成分は、乳化及び懸濁剤と混合される。所望する場合、ある種の甘味剤、芳香剤又は着色剤も、更に加えることができる。

【０４４５】
[00260]別の方法として、本発明の医薬的に受容可能な組成物は、直腸投与のための座薬の形態で投与することができる。これらは、薬剤を、室温で固体であるが、しかし直腸では液体であり、そして従って直腸で溶融して、薬物を放出するものである適した非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。このような物質は、ココアバター、蜜蝋及びポリエチレングリコールを含む。

【０４４６】
[00261]本発明の医薬的に受容可能な組成物は、更に、特に、治療又は予防の標的が、眼、皮膚、又は下部腸管の疾病を含む領域又は器官を含む局所適用によって容易に接近可能な場合、局所投与することができる。適した局所製剤は、それぞれのこれらの領域又は器官のために容易に調製される。

【０４４７】
[00262]下部腸管のための局所適用は、直腸の座薬製剤（上記参照）又は適した浣腸の製剤で行うことができる。局所の経皮貼布も更に使用することができる。

[00263]局所適用のために、提供される医薬的に受容可能な組成物は、一つ又はそれより多い担体中に懸濁又は溶解された活性成分を含有する適した軟膏中に処方することができる。本発明の化合物の局所投与のための担体は、制約されるものではないが、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプ

ロピレン化合物、乳化用ワックス及び水を含む。別の方法として、提供される医薬的に受容可能な組成物は、一つ又はそれより多い医薬的に受容可能な担体中に懸濁又は溶解された活性成分を含有する適したローション又はクリームとして処方することができる。適した担体は、制約されるものではないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水を含む。

【０４４８】

[00264]眼科の使用のために、提供される医薬的に受容可能な組成物は、等張のｐＨを調節された滅菌生理食塩水中の微粒子化された懸濁液として、又は好ましくは等張のｐＨを調節された滅菌生理食塩水中の溶液として、塩化ベンザルコニウム（ｂｅｎｚｙｌａｌｋｏｎｉｕｍ）のような保存剤を含み又は含まずのいずれかで処方することができる。別の方法として、眼科の使用のために、医薬的に受容可能な組成物は、ワセリンのような軟膏中に処方することができる。

【０４４９】

[00265]本発明の医薬的に受容可能な組成物は、更に鼻腔用エアゾール又は吸入によって投与することもできる。このような組成物は、製剤処方の技術において公知の技術によって調製され、そして生理食塩水中の溶液として、ベンジルアルコール又は他の保存剤、生体利用性を向上するための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／又は他の慣用的な可溶化剤又は分散剤を使用して調製することができる。

【０４５０】

[00266]単一の剤形の組成物を製造するために担体物質と混合することができる本発明の化合物の量は、治療される宿主、投与の特定の様式によって変化するものである。好ましくは、提供される化合物は、０．０１－１００ｍｇ／体重ｋｇ／日間の投与量の阻害剤が、これらの組成物を受領する患者に投与することができるように、処方されなければならない。

【０４５１】

[00267]いずれもの特定の患者のための具体的な投与量及び治療方法が、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与の時間、排出の速度、薬物の組合せ、及び治療する医師の判断、並びに治療される特定の疾病の重篤度を含む各種の因子に依存することも理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量も、更に組成物中の特定の化合物に依存するものである。

【０４５２】

[00268]本発明の製剤は、経口、鼻腔、局所（頬側及び舌下を含む）、直腸、膣及び／又は非経口投与に適したものを含む。製剤は、好都合には単位剤形で与えることができ、そして製薬の技術において公知のいずれかの方法によって調製することができる。単一剤形を製造するために担体物質と混合することができる活性成分の量は、治療される宿主及び投与の特定の経路によって変化するものである。単一剤形を製造するために担体物質と混合することができる活性成分の量は、一般的に治療効果を生じる化合物の量であるものである。一般的に、この量は、約１％ないし９９％、好ましくは約５％ないし約７０％、最も好ましくは約１０％ないし約３０％の活性成分の範囲であるものである。

【０４５３】

[00269]ある態様において、本発明の製剤は、シクロデキストリン、リポソーム、ミセル形成剤、例えば、胆汁酸、及び重合体担体、例えば、ポリエステル及びポリ酸無水物からなる群から選択される賦形剤；並びに提供される化合物を含んでなる。ある態様において、前述の製剤は、提供される化合物を経口的に生体利用性にする。

【０４５４】

[00270]提供される製剤又は組成物を調製する方法は、提供される化合物を、担体、及び所望により、一つ又はそれより多い補助的成分と一緒にする工程を含む。一般的に、製剤は、提供される化合物を、液体担体、又は微細に分割された固体担体、或いは両方と、均一に、そして緊密に一緒にし、そして次いで、必要な場合、産物を成形することによっ

て調製される。

【０４５５】

[00271]経口投与のために適した本発明の製剤は、それぞれが所定の量の提供される化合物、又はその組成物を、活性成分として含有する、カプセル、カシェ、丸薬、錠剤、ロゼンジ（芳香付された基剤、通常スクロース及びアラビアゴム又はトラガカントゴムを使用）、散薬、顆粒の形態で、或いは水性又は非水性液体中の溶液若しくは懸濁液として、或いは水中油又は油中水の液体乳剤として、或いはエリキシル又はシロップとして、或いは香錠（ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアラビアゴムのような不活性基剤を使用）として、及び／又は口内洗浄剤として、等であることができる。

【０４５６】

[00272]経口投与のための本発明の固体の剤形（カプセル、錠剤、丸薬、糖衣錠、散薬、顆粒等）において、提供される化合物、又はその組成物は、一つ又はそれより多い、クエン酸ナトリウム、リン酸ジカルシウム、及び／又は次：デンプン、ラクトーススクロース、グルコース、マンニトール及び／又はサリチル酸のような充填剤又は増量剤；カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び／又はアラビアゴムのような結合剤；グリセロールのような保水剤；寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムのような崩壊剤；パラフィンのような溶解遅延剤；第四アンモニウム化合物のような吸収促進剤；例えばセチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、及び非刺激性界面活性剤のような湿潤剤；カオリン及びベントナイト粘土のような吸収剤；タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物のような潤滑剤；並びに着色剤のいずれかのような医薬的に受容可能な担体と混合される。カプセル、錠剤及び丸薬の場合、医薬組成物は、更に緩衝剤を含んでなる。同様の種類の固体組成物は、ラクトース又は乳糖、並びに高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を使用して、更に軟質及び硬質殻ゼラチンカプセルの充填剤として使用することもできる。

【０４５７】

[00273]錠剤は、所望により一つ又はそれより多い補助的な成分を伴って、圧縮又は成形によって製造することができる。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、グリコール酸デンプンナトリウム又は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性化又は分散剤を使用して調製することができる。成形錠剤は、粉末の化合物の混合物が、不活性液体希釈剤で湿潤化される適した機械中で製造することができる。

【０４５８】

[00274] 錠剤、及び糖衣錠、カプセル、丸薬及び顆粒のような本発明の医薬組成物の他の固体の剤形は、所望により割線を入れて、又は製剤処方技術において公知の腸溶性被覆及び他の被覆のような被覆及び殻を伴って調製することができる。これらは、更に例えば、所望の放出特性を得るために変化する比率のヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマー基質、リポソーム及び／又は微小球を使用して、その中の活性成分の緩慢又は制御放出を提供するように処方することもできる。これらは、急速放出、例えば凍結乾燥のために処方することができる。これらは、例えば、細菌保持フィルター、又は滅菌水中に溶解することができる滅菌固形組成物の形態の滅菌剤の組込み、或いは使用直前の幾つかの他の滅菌注射媒体によって滅菌することができる。これらの組成物は、更に不透明化剤を所望により含有することができ、そしてそれが活性成分（類）を、消化管のある部分にのみ、又は好ましくはそこに、好ましくは遅延された様式で放出する組成物であることができる。使用することができる包埋組成物の例は、重合体物質及びワックスを含む。活性成分は、更に適当な場合、一つ又はそれより多い上記の賦形剤を伴うマイクロカプセル化された形態であることもできる。

【０４５９】

[00275]提供される化合物、又はその組成物の経口投与のための液体剤形は、医薬的に

受容可能な乳液、マイクロ乳液、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルを含む。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば水又は他の溶媒、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油類（特に綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにこれらの混合物のような可溶化剤及び乳化剤のような当技術において普通に使用される不活性希釈剤を含有することができる。

【０４６０】

[00276]不活性希釈剤の他に、経口製剤は、更に湿潤剤、乳化及び懸濁剤、甘味、風味、着色、賦香及び保存剤のようなアジュバントを含むこともできる。

[00277] 懸濁液は、提供される化合物、又はその組成物に加えて、例えばエトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガカントゴム、並びにこれらの混合物のような一つ又はそれより多い懸濁剤を含有することができる。

【０４６１】

[00278]直腸又は膣投与のための本発明の医薬組成物の製剤は、一つ又はそれより多い本発明の化合物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、座薬用ワックス又はサリチル酸塩を含んでなり、そして室温では固体であるが、しかし体温では液体であり、そして従って直腸或いは膣の空洞で溶融し、そして活性化合物を放出する、一つ又はそれより多い適した非刺激性の賦形剤又は担体と混合することによって調製することができる座薬として与えることができる。

【０４６２】

[00279]膣投与のために適した本発明の製剤は、更に当技術において適当であるとして知られたような担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又は噴霧製剤を含む。

【０４６３】

[00280]本発明の化合物の局所又は経皮投与のための剤形は、散薬、噴霧剤、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、貼布、及び吸入剤を含む。活性化合物は、滅菌条件下で、医薬的に受容可能な担体、及び必要であることができるいずれもの保存剤、緩衝剤、又は噴射剤と混合することができる。

【０４６４】

[00281]軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、本発明の活性化合物に加えて、動物及び植物性脂肪、油類、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカントゴム、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、サリチル酸、タルク及び酸化亜鉛、又はこれらの混合物のような賦形剤を含むことができる。

【０４６５】

[00282]散薬及び噴霧剤は、本発明の化合物、又はその組成物に加えて、ラクトース、タルク、サリチル酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物のような賦形剤を含有することができる。噴霧剤は、更にクロロフルオロ炭化水素並びにブタン及びプロパンのような揮発性の非置換の炭化水素のような慣習的な噴射剤を含有することができる。

【０４６６】

[00283]経皮貼布は、提供される化合物、又はその組成物の身体への制御放出を与える更なる利点を有する。化合物、又はその組成物を適当な媒体中に溶解又は分散することにより、このような剤形を製造することができる。吸収向上剤も、化合物、又はその組成物の皮膚を通る流れを増加するために使用することができる。速度制御膜を与えること、或いはポリマー基質又はゲル中に化合物若しくはその組成物を分散することのいずれかにより、このような流れを制御することができる。

【０４６７】

[00284]眼科用製剤、眼科用軟膏、散薬、溶液等も、更に本発明の範囲であることを意図している。

[00285]非経口投与のために適した本発明の医薬製剤は、一つ若しくはそれより多い滅菌等張水性又は非水性溶液、分散物、懸濁液或いは乳液と組合せた一つ若しくはそれより多い本発明の化合物、又はその組成物、或いは使用の直前に滅菌注射用溶液又は懸濁液或いは分散物に再構築することができる滅菌散薬を含んでなり、これらは、糖、アルコール、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を意図する受容者の血液と等張にする溶質、或いは懸濁又は増粘剤を含有することができる。

【０４６８】

[00286]本発明の医薬組成物中で使用することができる適した水性又は非水性担体の例は、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、等のような）、及びこれらの適した混合物、オリーブ油のような植物油、並びにオレイン酸エチルのような注射用有機エステルを含む。適切な流動性は、例えばレシチンのような被覆物質の使用によって、分散物の場合必要な粒子の大きさの維持によって、そして界面活性剤の使用によって維持することができる。

【０４６９】

[00287]これらの製剤は、更に保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤のようなアジュバントを含有することもできる。主題の化合物に対する微生物の作用の防止は、各種の抗細菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール　ソルビン酸等の包含によって確実にすることができる。糖、塩化ナトリウム、等のような等張剤を組成物中に含めることも更に好ましいことであることができる。更に、注射用医薬形態の持続性吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンのような吸収を遅延させる薬剤の包含によってもたらすことができる。

【０４７０】

[00288]医薬的に受容可能な抗酸化剤の例は：アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等のような水溶性抗酸化剤；パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ－トコフェロール、等のような油溶性抗酸化剤；及びクエン酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、リン酸、等のような金属キレート化剤を含む。

【０４７１】

[00289]幾つかの場合、薬物の効果を延長するために、皮下又は筋肉内注射からの薬物の吸収を緩慢にすることが好ましい。これは、不良な水溶解度を有する結晶質又は非晶質物質の液体懸濁物の使用によって達成することができる。次いで薬物の吸収の速度は、その溶解の速度に依存し、これは、今度は結晶の大きさ及び結晶の形態に依存することができる。別の方法として、非経口投与される薬物の形態の遅延された吸収は、薬物を油性ベヒクル中に溶解又は懸濁することによって達成される。

【０４７２】

[00290]注射可能なデポー剤の形態は、ポリラクチド－ポリグリコリドのような生分解性ポリマー中の主題の化合物のマイクロカプセル化基質を形成することによって製造される。薬物とポリマーの比及び使用される特定のポリマーの特質によって、薬物放出の速度は制御することができる。他の生分解可能なポリマーの例は、ポリ（オルトエステル）及びポリ（酸無水物）を含む。デポー剤の注射可能な形態は、更に身体組織と適合性であるリポソーム又はマイクロ乳液中に薬物を捕捉することによっても調製される。

【０４７３】

[00291]ある態様において、化合物又は医薬製剤は、経口投与される。他の態様において、化合物又は医薬製剤は、静脈内投与される。投与の別の経路は、舌下、筋肉内、及び経皮投与を含む。

【０４７４】

[00292]提供される化合物が医薬品としてヒト及び動物に投与される場合、これらは、

それ自体で、又は例えば、０．１％ないし９９．５％（更に好ましくは０．５％ないし９０％）の活性成分を、医薬的に受容可能な担体と組合せて含有する医薬組成物として投与される。

【０４７５】

[00293]本発明の製剤は、経口、非経口、局所、又は直腸に与えられる。これらは、勿論それぞれの投与経路に適した形態で与えられる。例えば、これらは、錠剤又はカプセルの形態、注射、吸入、目薬、軟膏、座薬、等、注射による投与、注入又は吸入；ローション又は軟膏による局所；及び座薬による直腸によって投与される。

【０４７６】

[00294]これらの化合物は、経口、例えば噴霧によるような鼻腔、直腸、膣内、非経口、大槽内及び散薬、軟膏又は滴剤によるような頬側及び舌下を含む局所を含む、投与のいずれもの適した経路によって治療のためにヒト及び他の動物に投与することができる。

【０４７７】

[00295]選択される投与の経路に関わらず、適した水和された形態で使用することができる提供される化合物及び／又は本発明の医薬組成物は、当業者にとって既知の慣用的な方法によって、医薬的に受容可能な剤形に処方することができる。

【０４７８】

[00296]本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投与レベルは、特定の患者、組成物、及び投与の様式に対する所望の治療反応を、患者に対する毒性を伴わずに達成するための有効な活性成分の量を得るために、変化することができる。

【０４７９】

[00297]選択される投与量レベルは、使用される特定の提供される化合物、又はエステル、塩或いはそのアミドの活性、投与の経路、投与の時間、使用される特定の化合物の排出又は代謝の速度、治療の期間、他の薬物、使用される特定の化合物と組合せて使用される化合物及び／又は物質、治療される患者の年齢、性別、体重、症状、一般的健康状態、及び以前の病歴、並びに医学技術において公知の同様な因子を含む各種の因子に依存するものである。

【０４８０】

[00298]当技術において通常の技術を有する医師又は獣医は、必要な医薬組成物の有効な量を容易に決定し、そして処方することができる。例えば、医師又は獣医は、医薬組成物中に使用される本発明の化合物の投与を、所望の治療効果を達成するために必要なものより低いレベルで始め、そして次いで所望の効果が達成されるまで投与量徐々に増加することができる。

【０４８１】

[00299]幾つかの態様において、本発明の化合物又は医薬組成物は、患者に長期的に与えられる。長期治療は、１ヶ月又はそれより多い月数、１ヶ月から１年の間、１年又はそれより多い年数、或いはそれより長い繰返し投与のような長期間の繰返し投与のいずれもの形態を含む。多くの態様において、長期治療は、本発明の化合物又は組成物を患者の生涯にわたって繰り返して投与することを含む。好ましい長期治療は、規則的投与、例えば日に１回又はそれより多い回数、週に１回又はそれより多い回数、或いは月に１回又はそれより多い回数を含む。一般的に、本発明の化合物の日量のような適した投与量は、治療効果を生じるために有効な最低の投与量である化合物の量であるものである。このような有効な投与量は、一般的に先に記載した因子に依存するものである。

【０４８２】

[00300]一般的に、患者に対する本発明の化合物の投与量は、示された効果のために使用する場合、一日当たり、体重ｋｇ当たり約０．０００１ないし約１００ｍｇ／ｋｇの範囲であるものである。好ましくは日量は、体重ｋｇ当たり０．００１ないし５０ｍｇの範囲の化合物であるものであり、そしてなお更に好ましくは、体重ｋｇ当たり０．０１ないし１０ｍｇの範囲の化合物であるものである。然しながら、より低い又はより高い投与量を使用することができる。幾つかの態様において、有効な量は、約１０ｎｇ／体重ｋｇな

いし約１０００ｍｇ／ｋｇ体重を含んでなる。幾つかの態様において、患者に投与される投与量は、患者の生理機能が年齢、疾病の進行、体重、又は他の因子によって変化するのに伴い、改変することができる。

【０４８３】

[00301]所望する場合、活性化合物の有効な日量は、一日を通して適当な間隔で別個に投与される２、３、４、５、６又はそれより多い回数の分割投与で、投与することができる。

【０４８４】

[00302]提供される化合物を単独で投与することは可能であるが、化合物を先に記載したように医薬製剤（組成物）として投与することが好ましい。

[00303]本発明による化合物は、他の医薬との類似性によってヒト又は獣医の医学において使用するためのいずれもの好都合な方法で投与するために処方することができる。

【０４８５】

[00304]本発明によれば、神経変性疾病、疾患、及び／又は症状を治療又は予防するための化合物は、化合物が血液脳関門（ＢＢＢ）を通過することを援助する方法を使用して処方又は投与することができる。脊椎動物の脳（及びＣＮＳ）は、身体のいずれもの他の器官とは異なる独特の毛管系を有する。独特の毛管系は、血液脳関門（ＢＢＢ）を構成する形態的特徴を有する。血液脳関門は、脳の中間部の空間を血液から分離する系全体の細胞膜として作用する。

【０４８６】

[00305]ＢＢＢを構成する脳の毛管の独特な形態的特徴は：（ａ）全ての脳の毛管の内皮を文字通り一緒に接合する上皮様の高抵抗性の緊密な接合部、及び（ｂ）乏しい飲細胞作用又は末梢器官の内皮中に豊富な経内皮チャンネルである。血液脳関門の独特な特徴のために、身体中の他の組織への接近を容易に得る親水性薬物及びペプチドは、脳への進入を妨げられるか、又はその進入の速度及び／又は脳内の蓄積は非常に低い。

【０４８７】

[00306]血液脳関門を他の方法では通過しないものである薬物を、脳に導入するための各種の戦略が開発されている。広く使用されている戦略は、薬物を直接脳に放出する侵襲的方法を含む。一つのこのような方法は、血液脳関門をバイパスする血管系へのカテーテルの植込みであり、そして脳へ直接薬物を放出する。これらの方法は、髄膜、例えば脳の白血病の関与に対する傾向を有する脳疾患の治療において使用されている（本明細書中に参考文献としてその全てが援用される、米国特許第４，９０２，５０５号）。

【０４８８】

[00307]脳室への薬物の直接放出のための侵襲的方法は、幾つかの成功を経験しているが、これは、これが、薬物を、脳組織の表面的領域のみに、そして脳の深部の構造にではなく分布することができることに制約されている。更に、侵襲的方法は、患者に対して潜在的に危険である。

【０４８９】

[00308]血液脳関門を回避する他の方法は、親水性薬物の油溶性薬物への薬物の潜在化（ｌａｔｅｎｔｉａｔｉｏｎ）又は転換を含む薬理学的方法を使用する。潜在化法の大部分は、薬物のヒドロキシル、カルボキシル及び第一アミン基を遮断して、それを更に油溶性にし、そして従って、血液脳関門を更に容易に通過することを可能にすることを含む。

【０４９０】

[00309]薬物に対するＢＢＢの透過性を増加するためのもう一つの方法は、一時的に血液脳関門を開いて、親水性薬物の通過を可能にする高張物質の動脈内注入を含む。然しながら、高張物質は、潜在的に毒性であり、そして血液脳関門を損傷することがあり得る。

【０４９１】

[00310]本発明のペプチド組成物は、親水性ペプチド薬物が、血液脳関門を、トランスサイトーシスによって親水性ペプチド単独よりはるかに高い速度で通過することが可能な輸送可能なペプチドに結合したキメラペプチドを使用して投与することができる。適した

輸送可能なペプチドは、制約されるものではないが、ヒストン、インスリン、トランスフェリン、インスリン様成長因子Ｉ（ＩＧＦ－Ｉ）、インスリン様成長因子ＩＩ（ＩＧＦ－ＩＩ）、塩基性アルブミン及びプロラクチンを含む。

【０４９２】

[00311]抗体は、本発明の組成物の放出のためのもう一つの方法である。例えば、脳毛管の内皮細胞に存在するトランスフェリン受容体と反応性である抗体を、神経薬剤と結合させて、抗体－神経薬剤複合体を産生することができる（本明細書中に参考文献としてその全てが援用される、米国特許第５，００４，６９７号）。この方法は、それによって抗体が、脳毛管の内皮細胞のトランスフェリン受容体に結合し、そして神経薬剤が、医薬的に活性な形態で血液脳関門を通って移動する条件下で行われる。脳への抗体の取込み又は輸送は、抗体をカチオン化して、約８．０ないし１１．０間の等電点を有するカチオン化された抗体を形成することによっても、更に大きく増加される（本明細書中に参考文献としてその全てが援用される、米国特許第５，５２７，５２７号）。

【０４９３】

[00312]リガンド－神経薬物の融合タンパク質は、宿主に対する組成物の放出のために有用なもう一つの方法である（本明細書中に参考文献としてその全てが援用される、米国特許第５，９７７，３０７号）。リガンドは、脳毛管の内皮細胞受容体と反応性である。この方法は、それによってリガンドが、脳毛管の内皮細胞の受容体に結合し、そして神経薬剤が、医薬的に活性な形態で血液脳関門を通過して輸送される条件下で行われる。幾つかの態様において、リガンド結合及び神経薬物の両方の特質を有するリガンド－神経薬物の融合タンパク質は、遺伝子工学の技術を使用することによって隣接したタンパク質として産生することができる。遺伝子構築物は、血液脳関門を通過して放出されるタンパク質、ポリペプチド又はペプチドをコードするＤＮＡに融合するリガンドをコードするＤＮＡを含んで調製することができる。リガンドをコードする配列及び薬物をコードする配列が、発現ベクター中に、所望の融合タンパク質の適切な発現のために適した様式で挿入される。遺伝子融合は、リガンド部分及び神経薬剤部分に両方を含有する隣接したタンパク質分子として発現される。

【０４９４】

[00313]血液脳関門の透過性は、血液脳関門アゴニスト、例えばブラジキニン（本明細書中に参考文献としてその全てが援用される、米国特許第５，１１２，５９６号）、又は受容体仲介の透過性化剤と呼ばれるポリペプチド（ＲＭＰ）を投与することによってしばしば増加することができる（本明細書中に参考文献としてその全てが援用される、米国特許第５，２６８，１６４号）。外因性分子を、宿主の血流に、非経口的に皮下、静脈内、又は筋肉内注射によって、或いは消化管、呼吸器系、又は皮膚のような身体の組織を経由する吸収によって投与することができる。分子が投与される形態（例えば、カプセル、錠剤、溶液、乳液）は、少なくとも部分的に、それによってこれが投与される経路に依存する。宿主の血流への外因性分子の投与及び血液脳関門の透過性のアゴニストの静脈内注射は、時間的に同時に又は連続して起こることができる。

【０４９５】

[00314]例えば、治療薬は、錠剤の形態で経口投与することができ、一方血液脳関門透過性のアゴニストの静脈内投与は、後刻（例えば、３０分後及び数時間後の間）に与えられる。これは、アゴニストが薬物に血管脳関門の透過性を増加するために与えられる前に、薬物が胃腸管内で吸収され、そして血流中に取込まれる時間を与える。他方、血液脳関門透過性のアゴニスト（例えば、ブラジキニン）は、薬物の静脈注射の前に又はそれと同時に投与することができる。従って、用語“同時投与”は、血液脳関門のアゴニスト及び外因性分子が、これが、血液脳関門の透過性を増加する同時効果を生じるための血液中の有意な濃度を達成するものである時間に投与されるものであり、そして血液から中枢神経系の細胞への外因性分子の最大の通過を可能にすることを意味するために、本明細書中で使用される。

【０４９６】

[00315]他の態様において、本発明の化合物は、脂肪酸担体（及び所望によりもう一つの神経活性剤と）とのプロドラッグとして処方することができる。プロドラッグは、胃及び血流の両方の環境において安定であり、そして消化によって放出することができる。プロドラッグは、血液脳関門を容易に通過する。好ましくはプロドラッグは、薬物単独の脳浸透指数の少なくとも２倍の脳浸透指数を有する。中枢神経系中に入ると、好ましくは不活性であるプロドラッグは、脂肪酸担体及びファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（及び所望によりもう一つの薬物）に加水分解される。好ましくは担体は、中枢神経系の普通の成分であり、そして不活性であり、そして無害である。化合物及び／又は薬物は、脂肪酸担体から放出されると、活性である。好ましくは、脂肪酸担体は、約１６ないし２６個間の炭素原子、そして更に好ましくは２０ないし２４個の炭素原子を有する部分的に飽和の直鎖分子である。脂肪酸担体の例は、本明細書中に参考文献としてその全てが援用される、米国特許第４，９３９，１７４号；４，９３３，３２４号；５，９９４，９３２号；６，１０７，４９９号；６，２５８，８３６号；及び６，４０７，１３７号中で与えられている。

【０４９７】

６．組合せ療法

[00316]治療又は予防される特定の症状、或いは疾病によるが、その症状を治療又は予防するために通常投与される更なる治療剤も更に本発明の組成物中に存在することができる。本明細書中で使用される場合、特定の疾病、又は症状を治療或いは予防するために通常投与される更なる治療剤は、“治療又は予防される疾病、或いは症状のために適当である”として知られている。

【０４９８】

[00317]本発明のある態様において、本明細書中に提供される化合物は、一つ又はそれより多い更なる治療剤と組合せて投与することができる。このような更なる治療剤は、多剤投与計画の一部として、本発明の化合物を含有する組成物と別個に投与することができる。別に又は更に、これらの薬剤は、単一組成物中の本発明の化合物と一緒に混合される単一の剤形の一部であることができる。多剤投与計画の一部として投与される場合、二つの活性剤は、同時に、連続して、又は互いにある時間内に、通常互いに５時間内に提供することができる。

【０４９９】

[00318]本明細書中で使用される場合、用語“組合せ”、“組合せた”、及び関連する用語は、本発明による治療剤の同時又は連続投与を指す。例えば、本発明の化合物は、もう一つの治療剤と同時に、又は連続して、別個の単位剤形で、又は単一の単位剤形中で一緒に投与することができる。従って、本発明は、提供される化合物、更なる治療剤、及び医薬的に受容可能な担体、アジュバント、又はベヒクルを含んでなる単一の単位剤形を提供する。患者又は個体が両方の薬剤に同時に暴露される場合、二つ又はそれより多い薬剤は、典型的には“組合せて”投与されると考えられる。多くの態様において、患者又は個体が治療的に関連するレベルの薬剤を特定の組織又は試料中（例えば、脳中、血清中、等）で同時に示した場合、二つ又はそれより多い薬剤は、典型的には“組合せて”投与されたと考えられる。

【０５００】

[00319]単一の剤形を製造するために担体物質と組合せることができる、提供される化合物及び更なる治療剤の両方（先に記載したような更なる治療剤を含んでなる組成物において）の量は、治療される宿主及び投与の特定の様式によって変化するものである。好ましくは、本発明の組成物は、０．０１－１００ｍｇ／ｋｇ体重／日間の投与量の本発明の化合物を投与することができるように処方されなければならない。

【０５０１】

[00320]本発明の幾つかの態様において、組合せに使用される薬剤は、相乗的に作用することができる。従って、このような状況下で使用されるいずれかの薬剤の量は、その治療剤のみを含む単剤治療において典型的に使用される又は必要なものより少量であること

ができる。通常、０．０１－１，０００μｇ／ｋｇ体重／日間の更なる治療剤の投与量を投与することができる。

【０５０２】

[00321]幾つかの態様において、本発明は、本発明の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、及びタンパク症を治療又は予防するために有効な量の一つ又はそれより多い非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤化合物を投与することによるタンパク症を治療する方法を提供する。幾つかの態様において、本発明は、神経変性疾患を治療又は予防するために有効な量の一つ又はそれより多い非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤化合物を患者に投与することを更に含んでなる。幾つかの態様において、本発明は、シヌクレイン病を治療又は予防するために有効な量の一つ又はそれより多い非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤化合物を患者に投与することを更に含んでなる。

【０５０３】

[00322]幾つかの態様において、それぞれの非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤化合物は、ドーパミンアゴニスト、ＤＯＰＡデカルボキシラーゼ阻害剤、ドーパミン前駆体、モノアミンオキシダーゼ遮断剤、カテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン剤、及びＮＭＤＡアンタゴニストからなる群から選択される。

【０５０４】

[00323]幾つかの態様において、それぞれのドーパミンアゴニストは、塩酸アポモルヒネ（Ａｐｏ－ｇｏ（登録商標））、メシル酸ブロモクリプチン（パーロデル（登録商標））、カベルゴリン（カバサール（登録商標）、ドスティネックス（登録商標））、メシル酸ペルゴリド（セランセ（登録商標））、二塩酸プラミペキソール（ミラペキシン（登録商標））、塩酸ロピニロール（レキップ（登録商標））、ロチゴチン（ニュープロ（登録商標））、及びこれらの組合せからなる群から選択される。

【０５０５】

[00324]幾つかの態様において、本発明は、Ｌ－ＤＯＰＡ／カルビドパ、エンタカポン、ロピニノール（ｒｏｐｉｎｒｏｌｅ）、プラミペキソール、ブロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル（ｔｒｉｈｅｘｅｐｈｅｎｄｙｌ）、及びアマンタジンのようなパーキンソン病のための一つ又はそれより多い治療剤からなる群から選択される一つ又はそれより多いある量の薬剤を患者に投与することを更に含んでなる；例えば、本発明の方法は、ＰＤを治療するための医薬と組合せて使用することができる。このような治療剤は、レボドパ、カルボドパ、レボドパ（シネメット及びシネメットＣＲ）、スタレボ（カルボドパ、レボドパ、及びエンタカポン）、抗コリン剤（トリヘキシフェニジル、メシル酸ベンズトロピン、プロシクリジン、アーテン、コゲンチン）、ブロモクリプチン（ｂｒｏｍｏｃｒｉｐｔｉｄｉｎｅ）（パーロデル）、ペルゴリド（ペルマックス）、ロピニロール（レキップ）、プラミペキソール（ミラペックス）、カベルゴリン（ドスティネックス）、アポモルヒネ（エイポキン）、ロチゴチン（ニュープロ）、エルゴリド、ミラペックス及びレキップを含む。

【０５０６】

[00325]幾つかの態様において、本発明は、アミロイドパチーを治療又は予防するために有効な量の一つ又はそれより多い非ファルネシルトランスフェラーゼ化合物を患者に投与することを含んでなる。

【０５０７】

[00326]幾つかの態様において、本発明は、更にタウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｙ）を治療又は予防するために有効な量の一つ又はそれより多い非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤化合物を患者に投与することを含んでなる。幾つかの態様において、非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、メマンチンである。幾つかの態様において、それぞれの非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤化合物は、アリセプト及び他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤からなる群から選択される。

【０５０８】

[00327]本発明による組合せ療法において使用される存在する更なる治療剤の量は、典

型的には唯一の活性剤としてのその治療剤を含んでなる組成物において通常投与されるものである量より多くないものである。好ましくは、使用される更なる治療剤の量は、唯一の治療的に活性な薬剤としてその薬剤を含む治療において通常使用される量の約５０％ないし１００％の範囲であるものである。既知の治療剤に対する確立された投与計画は、当技術において既知であり、そして本明細書中に参考文献として援用される。

【０５０９】

[00328]例えば、本発明の化合物、又は医薬的に受容可能なその組成物は、アリセプト（登録商標）及びエクセロン（登録商標）のようなアルツハイマー病のための治療剤と組合せて投与することができる。幾つかの態様において、提供される化合物及び製剤は、ＡＢＴ－１２６（Ａｂｂｏｔｔ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）、ポザニクリン（Ａｂｂｏｔｔ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）、ＭＡＢＴ－５１０２Ａ（ＡＣ Ｉｍｍｕｎｅ）、Ａｆｆｉｔｏｐｅ ＡＤ－０１（ＡＦＦｉＲｉＳ ＧｍｂＨ）、Ａｆｆｉｔｏｐｅ ＡＤ－０２（ＡＦＦｉＲｉＳ ＧｍｂＨ）、ｄａｖｕｎｅｔｉｄｅ（Ａｌｌｏｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ Ｉｎｃ）、ニルバジピン誘導体（Ａｒｃｈｅｒ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、アナプソス（ＡＳＡＣ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ＡＩＥ）、ＡＳＰ－２５３５（Ａｓｔｅｌｌａｓ Ｐｈａｒｍａ Ｉｎｃ）、ＡＳＰ－２９０５（Ａｓｔｅｌｌａｓ Ｐｈａｒｍａ Ｉｎｃ）、１１Ｃ－ＡＺＤ－２１８４（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ ｐｌｃ）、１１Ｃ－ＡＺＤ－２９９５（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ ｐｌｃ）、１８Ｆ－ＡＺＤ－４６９４（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ ｐｌｃ）、ＡＶ－９６５（Ａｖｅｒａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ）、ＡＶＮ－１０１（Ａｖｉｎｅｕｒｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ）、静脈内用免疫グロブリン（Ｂａｘｔｅｒ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｃ）、ＥＶＰ－６１２４（Ｂａｙｅｒ ＡＧ）、ニモジピン（Ｂａｙｅｒ ＡＧ）、ＢＭＳ－７０８１６３（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、ＣＥＲＥ－１１０（Ｃｅｒｅｇｅｎｅ Ｉｎｃ）、ＣＬＬ－５０２（ＣＬＬ Ｐｈａｒｍａ）、ＣＡＤ－１０６（Ｃｙｔｏｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ＡＧ）、ｍｉｍｏｐｅｚｉｌ（（Ｄｅｂｉｏｐｈａｒｍ ＳＡ）、ＤＣＢ－ＡＤ１（Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ Ｃｅｎｔｒｅ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、ＥＧｂ－７６１（（Ｄｒ Ｗｉｌｌｍａｒ Ｓｃｈｗａｂｅ ＧｍｂＨ ＆ Ｃｏ）、Ｅ－２０１２（Ｅｉｓａｉ Ｃｏ Ｌｔｄ）、ＡＣＣ－００１（Ｅｌａｎ Ｃｏｒｐ ｐｌｃ）、バピネオズマブ（Ｅｌａｎ Ｃｏｒｐ ｐｌｃ）、ＥＬＮＤ－００６（Ｅｌａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ）、アトモキセチン（Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ ＆ Ｃｏ）、ＬＹ－２８１１３７６（Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ ＆ Ｃｏ）、ＬＹ－４５１３９５（Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ ＆ Ｃｏ）、ｍ２６６（Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ ＆ Ｃｏ）、セマガセスタット（Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ ＆ Ｃｏ）、ソラネズマブ（Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ ＆ Ｃｏ）、ＡＺＤ－１０３（Ｅｌｌｉｐｓｉｓ Ｎｅｕｒｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ Ｉｎｃ）、ＦＧＬＬ（ＥＮＫＡＭ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ａ／Ｓ）、ＥＨＴ－０２０２（ＥｘｏｎＨｉｔ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ＳＡ）セレコキシブ（ＧＤ Ｓｅａｒｌｅ ＆ Ｃｏ）、ＧＳＫ－９３３７７６Ａ（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ ｐｌｃ）ロシグリタゾンＸＲ（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ ｐｌｃ）、ＳＢ－７４２４５７（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ ｐｌｃ）、Ｒ－１５７８（Ｈｏｆｆｍａｎｎ－Ｌａ Ｒｏｃｈｅ ＡＧ）、ＨＦ－０２２０（Ｈｕｎｔｅｒ－Ｆｌｅｍｉｎｇ Ｌｔｄ）、オキシラセタム（ＩＳＦ Ｓｏｃｉｅｔａ Ｐｅｒ Ａｚｉｏｎｉ）、ＫＤ－５０１（Ｋｗａｎｇ Ｄｏｎｇ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏ Ｌｔｄ）、ＮＧＸ－２６７（Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｉｓｒａｅｌ）、ヒューペルジンＡ （Ｍａｙｏ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ）、ディメボン（Ｍｅｄｉｖａｔｉｏｎ Ｉｎｃ）、ＭＥＭ－１４１４（Ｍｅｍｏｒｙ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｃｏｒｐ）、ＭＥＭ－３４５４（Ｍｅｍｏｒｙ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｃｏｒｐ）、ＭＥＭ－６３９０８（Ｍｅｍｏｒｙ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｃｏｒｐ）、ＭＫ－０２４９（Ｍｅｒｃｋ ＆ Ｃｏ Ｉｎｃ）、ＭＫ－０７５２（Ｍｅｒｃｋ ＆ Ｃｏ Ｉｎｃ）、シンバスタチン（Ｍｅｒｃｋ ＆ Ｃｏ Ｉｎｃ

）、Ｖ－９５０（Ｍｅｒｃｋ　＆　Ｃｏ　Ｉｎｃ）、ママンチン（Ｍｅｒｚ　＆　Ｃｏ　ＧｍｂＨ）、ネラメキサン（Ｍｅｒｚ　＆　Ｃｏ　ＧｍｂＨ）、エパデール（Ｍｏｃｈｉｄａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｃｏ　Ｌｔｄ）、１２３Ｉ－ＭＮＩ－３３０（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｎｅｕｒｏｉｍａｇｉｎｇ　Ｌｌｃ）、ｇａｎｔｅｎｅｒｕｍａｂ（ＭｏｒｐｈｏＳｙｓ　ＡＧ）、ＮＩＣ５－１５（Ｍｏｕｎｔ　Ｓｉｎａｉ　Ｓｃｈｏｏｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ）、ヒューペルジンＡ（Ｎｅｕｒｏ－Ｈｉｔｅｃｈ　Ｉｎｃ）、ＯＸＩＧＯＮ（Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）、ＮＰ－１２（Ｎｏｓｃｉｒａ　ＳＡ）、ＮＰ－６１（Ｎｏｓｃｉｒａ　ＳＡ）、リバスチグミン（Ｎｏｖａｒｔｉｓ　ＡＧ）、ＥＣＴ－ＡＤ（ＮｓＧｅｎｅ　Ａ／Ｓ）、アルンジン酸（Ｏｎｏ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｃｏ　Ｌｔｄ）、ＰＦ－３０８４０１４（Ｐｆｉｚｅｒ　Ｉｎｃ）、ＰＦ－３６５４７４６（Ｐｆｉｚｅｒ　Ｉｎｃ），ＲＱ－００００００９（Ｐｆｉｚｅｒ　Ｉｎｃ）、ＰＹＭ－５００２８（Ｐｈｙｔｏｐｈａｒｍ　ｐｌｃ）、Ｇｅｒｏ－４６（ＰＮ　Ｇｅｒｏｌｙｍａｔｏｓ　ＳＡ）、ＰＢＴ－２（Ｐｒａｎａ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｌｔｄ）、ＰＲＸ－０３１４０（Ｐｒｅｄｉｘ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ　Ｉｎｃ）、Ｅｘｅｂｒｙｌ－１（ＰｒｏｔｅｏＴｅｃｈ　Ｉｎｃ）、ＰＦ－４３６０３６５（Ｒｉｎａｔ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ　Ｃｏｒｐ）、ＨｕＣＡＬ抗ベータアミロイドロイドモノクローナル抗体（Ｒｏｃｈｅ　ＡＧ）、ＥＶＴ－３０２（Ｒｏｃｈｅ　Ｈｏｌｄｉｎｇ　ＡＧ）、ニルバジピン（Ｒｏｓｋａｍｐ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）、ガランタミン（Ｓａｎｏｃｈｅｍｉａ　Ｐｈａｒｍａｚｅｕｔｉｋａ　ＡＧ）、ＳＡＲ－１１０８９４（ｓａｎｏｆｉ－ａｖｅｎｔｉｓ）、ＩＮＭ－１７６（Ｓｃｉｇｅｎｉｃ　＆　Ｓｃｉｇｅｎ　Ｈａｒｖｅｓｔ）、ｍｉｍｏｐｅｚｉｌ（Ｓｈａｎｇｈａｉ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　ｏｆ　Ｍａｔｅｒｉａ　Ｍｅｄｉｃａ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｃｈｉｎｅｓｅ　Ａｃａｄｅｍｙ　ｏｆ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、ＮＥＢＯ－１７８（Ｓｔｅｇｒａｍ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ＳＵＶＮ－５０２（Ｓｕｖｅｎ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、ＴＡＫ－０６５（Ｔａｋｅｄａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、イスプロニクリン（Ｔａｒｇａｃｅｐｔ　Ｉｎｃ）、ラサギリン（Ｔｅｖａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ）、Ｔ－８１７ＭＡ（Ｔｏｙａｍａ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）、ＰＦ－４４９４７００（ＴｒａｎｓＴｅｃｈ　Ｐｈａｒｍａ　Ｉｎｃ）、ＣＸ－７１７（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）、１８Ｆ－ＦＤＤＮＰ（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ　Ｌｏｓ　Ａｎｇｅｌｅｓ）、ＧＴＳ－２１（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｆｌｏｒｉｄａ）、１８Ｆ－ＡＶ－１３３（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｍｉｃｈｉｇａｎ）、１８Ｆ－ＡＶ－４５（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｍｉｃｈｉｇａｎ）、テトラチオモリブデート（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｍｉｃｈｉｇａｎ）、１２３Ｉ－ＩＭＰＹ（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ）、１８Ｆ－ＡＶ－１／ＺＫ（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ）、１１Ｃ－６－Ｍｅ－ＢＴＡ－１（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｐｉｔｔｓｂｕｒｇｈ）、１８Ｆ－６－ＯＨ－ＢＴＡ－１（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｐｉｔｔｓｂｕｒｇｈ）、ＭＣＤ－３８６（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｔｏｌｅｄｏ）、酢酸リュープロリド植込み錠（Ｖｏｙａｇｅｒ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｃｏｒｐ）、ａｌｅｐｌａｓｉｎｉｎ（Ｗｙｅｔｈ）、ベガセスタット（Ｗｙｅｔｈ）、ＧＳＩ－１３６（Ｗｙｅｔｈ）、ＮＳＡ－７８９（Ｗｙｅｔｈ）、ＳＡＭ－５３１（Ｗｙｅｔｈ）、ＣＴＳ－２１１６６（Ｚａｐａｑ）、及びＺＳＥＴ－１４４６（Ｚｅｎｙａｋｕ　Ｋｏｇｙｏ）のようなパーキンソン病のための一つ又はそれより多い治療剤と組合せて投与することができる。

【０５１０】

[00329]別に又は更に、幾つかの態様において、提供される組成物及び製剤は、Ｌ－ＤＯＰＡ／カルビドパ、エンタカポン、ロピニノール（ｒｏｐｉｎｒｏｌｅ）、プラミペキソール、ブロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル（ｔｒｉｈｅｘｅｐｈｅｎｄｙｌ）、及びアマンタジンのようなパーキンソン病のための一つ又はそれより多い治療剤と組合せて投与することができる；例えば、本発明の方法は、ＰＤを治療又は予防す

るための医薬と組合せて使用することができる。このような治療剤は、レボドパ、カルボドパ、レボドパ（シネメット及びシネメットＣＲ）、スタレボ（カルボドパ、レボドパ、及びエンタカポン）、抗コリン剤（トリヘキシフェニジル、メシル酸ベンズトロピン、プロシクリジン、アーテン、コゲンチン）、ブロモクリプチン（ｂｒｏｍｏｃｒｉｐｔｉｄｉｎｅ）（パーロデル）、ペルゴリド（ペルマックス）、ロピニロール（レキップ）、プラミペキソール（ミラペックス）、カベルゴリン（ドスティネックス）、アポモルヒネ（エイポキン）、ロチゴチン（ニュープロ）、エルゴリド、ミラペックス又はレキップを含む。

【０５１１】

[00330]幾つかの態様において、提供される組成物及び製剤は、ＡＣＲ－３４３、ロチゴチン（Ｓｃｈｗａｒｚ）、ロチゴチン貼布（ＵＣＢ）、アポモルヒネ（Ａｍａｒｉｎ）、アポモルヒネ（Ａｒｃｈｉｍｅｄｅｓ）、ＡＺＤ－３２４１（Ａｓｔｒａ Ｚｅｎｅｃａ）、クレアチン（Ａｖｉｃｅｎａ）、ＡＶ－２０１（Ａｖｉｇｅｎ）、リスリド（Ａｘｘｏｎｉｓ／Ｂｉｏｖａｉｌ）、ネビカポン（ＢＩＡＬ Ｇｒｏｕｐ）、アポモルヒネ（Ｍｙｌａｎ）、ＣＥＲＥ－１２０（Ｃｅｒｅｇｅｎｅ）、メレボドパ＋カルビドパ（Ｃｉｔａ Ｎｅｕｒｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ピクロゾタン（Ｄａｉｉｃｈｉ）、ＧＭ１ガングリオシド（Ｆｉｄｉａ Ｆａｒｍａｃｅｕｔｉｃｉ）、アルトロパン（Ｈａｒｖａｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）、Ｆｌｕｏｒａｔｅｃ（Ｈａｒｖａｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）、フィパメゾール（Ｊｕｖａｎｔｉａ Ｐｈａｒｍａ）、イストラデフィリン（Ｋｙｏｗａ Ｈａｋｋｏ Ｋｏｇｙｏ）、ＧＰＩ－１４８５（ＭＧＩ ＧＰ）、Ｎｅｕ－１２０（Ｎｅｕｒｉｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ＮＧＮ－９０７６（ＮｅｕｒｏＧｅｎｅｒａｔｉｏｎ Ｉｎｃ）、ＮＬＸ－Ｐ１０１（Ｎｅｕｒｏｌｏｇｉｘ）、ＡＦＱ－０５６（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、アルンジン酸（Ｏｎｏ／Ｍｅｒｃｋ ＆ Ｃｏ）、ＣＯＭＴ阻害剤（Ｏｒｉｏｎ）、ＰｒｏＳａｖｉｎ（Ｏｘｆｏｒｄ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａ）、サフィナミド（Ｐｈａｒｍａｃｉａ ＆ Ｕｐｊｏｈｎ）、ＰＹＭ－５００２８（Ｐｈｙｔｏｐｈａｒｍ）、ＰＴＸ－２００（Ｐｈｙｔｉｘ）、１２３Ｉ－イオメトパン（Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｔｒｉａｎｇｌｅ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）、ＳＹＮ－１１５（Ｒｏｃｈｅ Ｈｏｌｄｉｎｇ）、プレラデナント（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ Ｐｌｏｕｇｈ）、ＳＴ－１５３５（Ｓｉｇｍａ－Ｔａｕ Ｉｎｄ．Ｆａｒｍ）、ロピニロール（Ｓｍｉｔｈ Ｋｌｉｎｅ Ｂｅｅｃｈａｍ）、ｐａｒｄｏｐｒｕｎｏｘ（Ｓｏｌｖａｙ）、ＳＰＮ－８０３（Ｓｕｐｅｒｎｕｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ニチシノン（Ｓｙｎｇｅｎｔａ）、ＴＡＫ－０６５（Ｔａｋｅｄａ）、細胞療法（Ｔｉｔａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ＰＤ遺伝子療法（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ａｕｃｋｌａｎｄ／Ｗｅｉｌｌ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｃｏｌｌｅｇｅ）、１８Ｆ－ＡＶ－１３３（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｍｉｃｈｉｇａｎ）、ミトキノン／ミトキノールレドックス混合物（Ａｎｔｉｐｏｄｅａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、９９ｍ－Ｔｃ－ｔｒｏｐａｎｔｉｏｌ（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ）、アポモルヒネ（Ｖｅｃｔｕｒａ）、ＢＩＩＢ－０１４（Ｖｅｒｎａｌｉｓ Ｇｒｏｕｐ）、アプリンドール（Ｗｙｅｔｈ）、及びＸＰ－２１２７９（ＸｅｎｏＰｏｒｔ Ｉｎｃ）のようなパーキンソン病の一つ又はそれより多い治療剤と組合せて投与することができる。

【０５１２】

[00331]別に又は更に、幾つかの態様において、提供される組成物及び製剤は、ＡＣＲ－１６（Ａ Ｃａｒｌｓｓｏｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ＡＢ）、クレアチン（Ａｖｉｃｅｎａ Ｇｒｏｕｐ，Ｉｎｃ．）、ジメボン（Ｍｅｄｉｖａｔｉｏｎ，Ｉｎｃ．）、ＡＭＲ－１０１（Ｓｃｏｔｉａ Ｈｏｌｄｉｎｇｓ，Ｉｎｃ．）、又は酢酸グラチラマー（Ｔｅｖａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）のようなハンチントン病のための一つ又はそれより多い治療剤と組合せて投与することができる。

【０５１３】

[00332]別に又は更に、幾つかの態様において、提供される組成物及び製剤は、ＡＥＯＬ－１０１５０（Ａｅｏｌｕｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ）、リルゾー

ル（Ａｖｅｎｔｉｓ Ｐｈａｒｍａ ＡＧ）、ＡＬＳ－０８（Ａｖｉｃｅｎａ Ｇｒｏｕｐ Ｉｎｃ）、クレアチン（Ａｖｉｃｅｎａ Ｇｒｏｕｐ Ｉｎｃ）、アリモクロモル（Ｂｉｏｒｅｘ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ Ｃｏ）、メコバラミン（Ｅｉｓａｉ Ｃｏ Ｌｔｄ）、タラムパネル（Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ ＆ Ｃｏ）、Ｒ－７０１０（Ｆ Ｈｏｆｆｍａｎｎ－Ｌａ Ｒｏｃｈｅ Ｌｔｄ）、エダラボン（Ｍｉｔｓｕｂｉｓｈｉ－Ｔｏｋｙｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ）、アルンジン酸（Ｏｎｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏ Ｌｔｄ）、ＰＹＭ－５００１８（Ｐｈｙｔｏｐｈａｒｍ ｐｌｃ）、ＲＰＩ－ＭＮ（ＲｅｃｅｐｔｏＰｈａｒｍ Ｉｎｃ）、ＳＢ－５０９（Ｓａｎｇａｍｏ ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅｓ Ｉｎｃ）、オレソキシム（Ｔｒｏｐｈｏｓ ＳＡ）、フェニル酪酸ナトリウム（Ｕｃｙｃｌｙｄ Ｐｈａｒｍａ Ｉｎｃ）、及びＲ－プラミペキソール（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｖｉｒｇｉｎｉａ）のような運動ニューロン障害のための一つ又はそれより多い治療剤と組合せて投与することができる。

【０５１４】

[00333]別の又は更に、幾つかの態様において、提供されるもの及び製剤は、ラキニモド（Ａｃｔｉｖｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ ＡＢ）、アルファフェロン（Ａｌｆａ Ｗａｓｓｅｒｍａｎｎ ＳｐＡ）、ＡＴＸ－ＭＳ－１４６７（Ａｐｉｔｏｐｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ｂｒｉｓｔｏｌ）Ｌｔｄ）、アナプソス（ＡＳＡＣ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ＡＩＥ）、ＡＺＤ－５９０４（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、テリフルノミド（Ａｖｅｎｔｉｓ Ｐｈａｒｍａ ＡＧ）、ＢａｒｏＦｅｒｏｎ（ＢａｒｏＦｏｌｄ Ｉｎｃ）、ＢＨＴ－３００９（Ｂａｙｈｉｌｌ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ Ｉｎｃ）、Ｔｏｖａｘｉｎ（Ｂａｙｌｏｒ Ｃｏｌｌｅｇｅ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ）、ＰＥＧ化ＩＦＮベータ１－ａ（Ｂｉｏｇｅｎ Ｉｄｅｃ Ｉｎｃ）、アバタセプト（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏ）、ＢＧＣ－２０－０１３４（ＢＴＧ ｐｌｃ）、アレムツズマブ（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）ＣＣＸ－１４０（ＣｈｅｍｏＣｅｎｔｒｙｘ Ｉｎｃ）、ベタセロン（Ｃｈｉｒｏｎ Ｃｏｒｐ）、ＤＷＰ－４１９（Ｄａｅｗｏｏｎｇ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、Ｂｉｆｅｒｏｎｅｘ（Ｄｒ Ｒｅｎｔｓｃｈｌｅｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅ ＧｍｂＨ）、Ｏｒａｌ Ｅ３（Ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ）、ペランパネル（Ｅｉｓａｉ Ｃｏ Ｌｔｄ）、ＥＬＮＤ－００２（Ｅｌａｎ Ｃｏｒｐ）、ファムプリジン（Ｅｌａｎ Ｃｏｒｐ）、ナタリズマブ（Ｅｌａｎ Ｃｏｒｐ ｐｌｃ 抗ＩＬ－２３（Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ ＆ Ｃｏ）、ＬＹ－２１２７３９９（Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ ＆ Ｃｏ）、ＦＡＲ－４０４（Ｆａｒｍａｃｉｊａ ｄｏｏ）、ＢＧ－１２（Ｆｕｍａｐｈａｒｍ ＡＧ）、ＧＥＭ－ＳＰ（Ｇｅｍａｃ Ｂｉｏ）、オクレリズマブ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ Ｉｎｃ）、オファツムマブ（Ｇｅｎｍａｂ Ａ／Ｓ）、ＧＲＣ－４０３９（Ｇｌｅｎｍａｒｋ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｌｔｄ）、ナビキシモルス（ＧＷ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ネリスピルジン（Ｈｏｅｃｈｓｔ ＡＧ）、リツキシマブ（ＩＤＥＣ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｃｏｒｐ ミトキサントロン（Ｉｍｍｕｎｅｘ Ｃｏｒｐ）、ＩＮＣＢ－８６９６（Ｉｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐ）、ＴＶ－１１０２（Ｉｓｉｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ）、ＢＯＷ－３０４（Ｋｉｎｇｓｔｏｎ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐａｒｔｎｅｒｓｈｉｐ）、イブジラスト（Ｋｙｏｒｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、ＫＲＰ－２０３（Ｋｙｏｒｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、エリスロポイエチン（Ｍａｘ－Ｐｌａｎｃｋ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｆｏｒ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ）、レビフ（Ｍｅｒｃｋ Ｓｅｒｏｎｏ ＳＡ）、ＭＬＮ－１２０２（Ｍｉｌｌｅｎｎｉｕｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ）、ＢＡＦ－３１２（Ｎｏｖａｒｔｉｓ ＡＧ）、ＯＮＯ－４６４１（Ｏｎｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、ＶＧ－１０００（Ｏｒｅｇｏｎ Ｈｅａｌｔｈ ＆ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）、ダクリズマブ（ＰＤＬ ＢｉｏＰｈａｒｍａ Ｉｎｃ）、タウフェロン（Ｐｅｐｇｅｎ Ｃｏｒｐ）、ＰＩ－２３０１（Ｐｅｐｔｉｍｍｕｎｅ）、ＲＰＩ－７８Ｍ（ＲｅｃｅｐｔｏＰｈａｒｍ Ｉｎ

ｃ）、ＣＴＬＡ４－Ｉｇ（ＲｅｐｌｉＧｅｎ Ｃｏｒｐ）、ＣＳ－０７７７（Ｓａｎｋｙｏ）、クラドリビン（Ｓｃｒｉｐｐｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）、フィルテグラスト（Ｔａｎａｂｅ Ｓｅｉｙａｋｕ）、ＧＢＲ－５００（Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ Ｃｏｒｐ）、酢酸グラチラマー（Ｔｅｖａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ）、ＣＤＰ－３２３（ＵＣＢ Ｃｅｌｌｔｅｃｈ）、ジルコチド（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ａｌｂｅｒｔａ）、組換えシャプロニン１０（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｑｕｅｅｎｓｌａｎｄ）、フィンゴリモド（Ｗｅｌｆｉｄｅ Ｃｏｒｐ）、アタシセプト（ＺｙｍｏＧｅｎｅｔｉｃｓ Ｉｎｃ）、等のような多発性硬化症のための一つ又はそれより多い治療剤と組合せて投与することができる。幾つかの態様において、多発性硬化症（ＭＳ）を治療するための薬剤は、制約されるものではないが、ベータインターフェロン（例えば、アボネックス（登録商標）及びレビフ（登録商標））、コパクソン（登録商標）、及び／又はミトキサントロン、並びにこれらの組合せを含む。

【０５１５】

[00334]別に又は更に、提供される組成物及び製剤は、骨髄移植、幹細胞置換療法、酵素補充療法（例えば、Ｉ型ＭＰＳ／ハーラー病のためのα－１－イズロニダーゼ；Ｉ又はＩＩＩ型ゴーシェ病に対するグルコセレブロシダーゼ；ファブリー病に対するα－ガラクトシダーゼＡ；等による酵素補充による）、脾摘出術、及び／又はある種の治療剤（例えば、ゴーシェ病に対するミグルスタット；ファブリー病に対するスタチン及び／又はコレスチラミン；等のようなグルコシルセラミドシンターゼ阻害剤）による治療のようなリソソーム蓄積症のための一つ又はそれより多い治療剤と組合せて投与することができる。リソソーム蓄積症のための特定の既知の療法は、以下の表に含まれている：

【０５１６】

【表３－１】

リソソーム貯蔵症の療法

名称	会社名	作用	処方
AGT-181	ArmaGen Technologies Inc	アルファーＬイズロニダーゼ刺激剤	ムコ多糖症Ｉ型
		インスリン受容体修飾剤	
BMN-110	BioMarin Pharmaceutical Inc	スルファターゼ刺激剤	リソソーム貯蔵症モルキオ症候群
ラロニダーゼ	BioMarin Pharmaceutical Inc	アルファーＬイズロニダーゼ刺激剤	ムコ多糖症Ｉ型;
NZ-1002	Novazyme Pharmaceuticals Inc	不特定酵素修飾剤	リソソーム貯蔵症 リソソーム貯蔵症
組換えヒトＮ－アセチルガラクトサミン－６－スルファターゼ（ムコ多糖症ＩＶＡ）, Vivendy	Vivendy Therapeutics Ltd	スルファターゼ刺激剤	モルキオ症候群
グリカン阻害剤（ムコ多糖症）, Zacharon	Zacharon Pharmaceuticals Inc	グリコサミノグリカンアンタゴニスト	ムコ多糖症
リソソーム酸リパーゼ, LSBC	Childrens Hospital Medical Center (Cincinnati)	リパーゼ修飾剤 脂質代謝修飾剤	高コレステロール血症 アテローム性動脈硬化症
遺伝子療法（リソソーム貯蔵症）, Genzyme/Targeted Genetics	Genovo Inc	不特定ウイルス基剤遺伝子療法	リソソーム貯蔵症
Genz-112638	Genzyme General	糖脂質阻害剤	ゴーシェ病
HTI-501	Halozyme Therapeutics Inc	グルコシルセラミドシンターゼ阻害剤 プロテアーゼ阻害剤 皮膚科薬剤	リソソーム貯蔵症 皮膚疾患
リソソームアリールスルファターゼＡ置換療法（FGE, 異染性白質ジストロフィー), Shire	Shire Human Genetic Therapies Inc	アリールスルファターゼＡ刺激剤	異染性白質ジストロフィー
HGT-1111	Zymenex A/S	アリールスルファターゼＡ刺激剤	異染性白質ジストロフィー
アリールスルファターゼＢ遺伝子療法(MPS-VI),	Freiburg University	Albert-Ludwigs-Universitaet Freiburg	アリールスルファターゼＢ刺激剤
AAV-GUS	Avigen Inc	遺伝子療法	貯蔵症

【０５１７】

【表３－２】

BMN-110	BioMarin Pharmaceutical Inc	スルファターゼ刺激剤	モルキオ症候群
ガルスルファーゼ	BioMarin Pharmaceutical Inc	アリールスルファターゼＢ刺激剤	マロトー・ラミー症候群
		グルコサミノグリカンアンタゴニスト	リソソーム貯蔵症
ミグルスタット	Amicus Therapeutics Inc	アルファーガラクトシダーゼ刺激剤	ファブリー病
AAV-アルファーガラクトシダーゼＡ 遺伝子療法(ファブリー病), Genzyme	Genzyme Corp	アデノウイルス基剤遺伝子療法	ファブリー病
アルファーガラクトシダーゼＡ, LSBC	Large Scale Biology Corp	アルファーガラクトシダーゼ修飾剤	ファブリー病
PRX-102	Protalix BioTherapeutics Inc	アルファーガラクトシダーゼ刺激剤	ファブリー病
アルファーガラクトシダーゼＡ, Orphan	Research Corporation Technologies	アルファーガラクトシダーゼ刺激剤	ファブリー病
アガルシダーゼアルファ	Shire Human Genetic Therapies Inc	アルファーガラクトシダーゼ刺激剤	ファブリー病
afegostat 酒石酸	Amicus Therapeutics Inc	グルコシルセラミダーゼ刺激剤	ゴーシェ病
AAV 遺伝子療法 (ゴーシェ病), Avigen	Avigen Inc	アデノ－随伴ウイルス基剤遺伝子療法	ゴーシェ病
ゴーシェ病療法, Neuraltus	Neuraltus Pharmaceuticals Inc	グルコシルセラミダーゼ刺激剤	ゴーシェ病

【０５１８】

[00335]本発明の阻害剤を更に組合せることができる薬剤の他の例は、制約されるものではないが：増殖性疾病及び癌を治療するための化学療法剤を含む。既知の化学療法剤の例は、制約されるものではないが、特にアドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロン、白金誘導体、タキサン（例えば、パクリタキセル）、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン）、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン）、エピポドフィロトキシン（例えば、エトポシド）、シスプラチン、ｍＴＯＲ阻害剤（例えば、ラパマイシン）、メトトレキセート、アクチノマイシンＤ、ドラスタチン１０、コルヒチン、エメチン、トリメトレキセート、メトプリン、シクロスポリン、ダウノルビシン、テニポシド、アムホテリシン、アルキル化剤（例えば、クロランブシル）、５－フルオロウラシル、カンホテシン、シスプラチン、メトロニダゾール、及びグリベック^{TM}を含む。他の態様において、本発明の化合物は、アバスチン又はベクティビックスのような生物学的薬剤と組合せて投与される。

【０５１９】

[00336]ある態様において、本発明の化合物、又は医薬的に受容可能なその組成物は、アバレリックス、アルデスロイキン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、生ＢＣＧ、ベバシズマブ（ｂｅｖａｃｕｚｉｍａｂ）、フルオロウラシル、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブズルファン、カルステロン、カペシタビン、カンプトテシン、カルボプラチン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、クロランブシル、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダクチノマイシン、ダルビポエチンアルファ、ダウノルビシン、デニロイキン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン（中性）、塩酸ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピルビシン、エポエチンアルファ、エルロチ

ニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルクソウリジン　フルダラビン、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ－２ａ、インターフェロンアルファ－２ｂ、イリノテカン、レナリノマイド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、６－ＭＰ、メスナ、メトトレキセート、メトキサレン、マイトマイシンＣ、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペリフェルミン、パミドロネート、ペガデマーゼ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、ペントスタチン、ピポブラマン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモスチム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、マレイン酸スニチニブ、タルク、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、ＶＭ－２６、テストラクトン、チオグアニン、６－ＴＧ、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ＡＴＲＡ、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ゾレドロネート、及び／又はゾレドロン酸のいずれもの一つ又はそれより多くから選択される抗増殖又は化学療法剤と組合せて投与される。

【０５２０】

[00337]ある態様において、本発明の化合物、又は医薬的に受容可能なその組成物は、副腎皮質ステロイド、ＴＮＦ遮断剤、ＩＬ－１　ＲＡ、アザチオプリン、シクロホスファミド、スルファサラジン、メトトレキセート　ヒドロキシクロロキン（ｈｙｄｒｏｘｙｃｈｌｏｒｏｇｉｎｅ）、金、ペニシラミン、アザチオプリン、スルファサラジン、及び／又は生物学的（ｂｉｏｌｏｇｉｇｉｃ）薬物のような抗炎症剤と組合せて投与される。

【０５２１】

[00338]ある態様において、本発明の化合物、又は医薬的に受容可能なその組成物は、アスピリン及び／又はイブプロフェン（モトリン、等）、ナプロキセン（ナプロシン、等）及び／又はジクロフェナク（ｄｉｃｏｌｆｅｎａｃ）（ボルタレン）のような他の非ステロイド系抗炎症性薬物（ＮＳＡＩＤ）中で組合せて投与される。サリチル酸ナトリウム、サルサラート（ジサルシド、等）、及び／又はサリチル酸コリンマグネシウム（トリリサート、等）のような非アセチル化サリチル酸塩は、血小板の機能を妨害せず、そしてアスピリンに感受性な患者に対してアセチル化サリチル酸より安全であることができる。

【０５２２】

[00339]ある態様において、本発明の化合物、又は医薬的に受容可能なその組成物は、ベーター遮断剤、ＡＣＥ阻害剤、利尿剤、硝酸剤、カルシウムチャンネル遮断剤、及び／又はスタチンのような心血管性疾患を治療するための薬剤と組合せて投与される；

[00340]提供されるその処方の組成物との組合せにおける投与のための更なる治療剤は：アルブテロール及びシングレア（登録商標）のような喘息のための治療剤；ジプレキサ、リスパダール、セロクエル、及びハロペリドールのような統合失調症を治療するための薬剤；シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、及びスルファサラジンのような免疫調節性及び免疫抑制性薬物；副腎皮質ステロイド、コレスチラミン、インターフェロン、及び抗ウイルス剤のような肝臓疾患を治療するための薬剤；副腎皮質ステロイド、抗白血病性薬剤、及び増殖因子のような血液性疾患を治療するための薬剤；及び／又はガンマグロブリンのような免疫不全性疾患を治療するための薬剤を含む。

【０５２３】

[00341]本発明の化合物又は組成物は、更にＰＤの治療のための外科的療法と組合せて使用することもできる。外科的治療は、現在、ＰＤの医療管理に失敗したものに対して推奨されている。片側の視床切開術を、振戦を減少するために使用することができる。これ

は、薬物療法に反応しない片側の振戦を持つ患者に対してしばしば考慮される。振戦に対する視床の片側の深部脳の刺激は、振戦に対しても更に有利である。両側の方法は、勧められていない。振戦のための視床の片側の深部脳の刺激も、更に振戦のために有利である。片側の淡蒼球切開術は、対側性薬物誘導の運動機能障害を減少するために有効な技術である。視床切開又は淡蒼球切開術のガンマナイフ手術は、慣用的な手術放射線医学的な代替法として行うことができる。然しながら、現時点の好ましい神経外科的介入は、両側性の視床下核の刺激である。神経移植戦略は、実験的なままである。手術及び薬物治療に加えて、パーキンソン症候群における物理療法は、筋緊張、柔軟性を維持し、そして姿勢及び歩様を改良する。

【０５２４】

７．提供される化合物及びその医薬組成物の使用

[00342]提供される化合物及び／又は組成物は、各種の治療的又は他の状況のいずれにおいても使用することができる。幾つかの態様において、例えば、提供される化合物及び／又は組成物は、一つ又はそれより多い神経変性疾患の治療又は予防において使用される。幾つかの態様において、提供される化合物及び／又は組成物は、一つ又はそれより多い炎症性疾患の治療又は予防のために使用される。ある態様において、提供される化合物及び／又は組成物は、一つ又はそれより多い心血管性疾患の治療又は予防のために使用される。ある態様において、提供される化合物及び／又は組成物は、一つ又はそれより多い増殖性疾患の治療又は予防のために使用される。幾つかの態様において、提供される化合物及び／又は組成物は、一つ又はそれより多いタンパク症（例えば、シヌクレイン病、タウオパチー、アミロイドパチー、ＴＤＰ－４２タンパク症、等）の治療又は予防のために使用される。幾つかの態様において、提供される化合物及び／又は組成物は、一つ又はそれより多い細胞の自食作用の破壊がもたらす疾病、疾患、又は症状の治療又は予防のために使用される。

【０５２５】

[00343]本明細書中で提供される化合物及び／又は組成物は、予防的又は治療的に投与することができる。予防的に与えられる場合、化合物及び／又は組成物は、症状に先だって与えられる。予防的投与は、例えば、一つ又はそれより多い症状の発症を遅延し及び／又はその発症の速度を減少することあることができる。薬剤は、神経変性疾患の症状の発症の速度を防止又は減少するために役立つ。治療的に与えられる場合、化合物及び／又は組成物は、一つ又はそれより多い症状の外見の発症において（又はその後）与えられる。幾つかの態様において、治療的投与は、例えば、一つ又はそれより多い症状の重篤度、発生率、及び／又は期間を減少することができる。

【０５２６】

[00344]いずれもの特定の理論に束縛されることを望むものではないが、本明細書中に記載される化合物の有益な（例えば、治療的）効果は、本発明の化合物のファルネシル化の阻害剤としての活性に、少なくとも部分的に起因していることができることが提案される。本明細書中で考察するように、幾つかの態様において、提供される化合物は、少なくとも一つの好まれる標的タンパク質のファルネシル化の阻害によって特徴づけられる（及び／又は達成される投与計画の条件下で及び／又はそれによって投与される）。

【０５２７】

[00345]別に又は更に、そして更にいずれもの特定の理論に束縛されることを望むものではないが、本明細書中に記載される化合物の有益な効果は、本発明の化合物の、タンパク質、特に誤った折畳み及び／又は凝集したタンパク質の分解に関する刺激物質としての活性が、少なくとも部分的に起因していることができることが提案される。

【０５２８】

[00346]本明細書中で提供される化合物が、異常なタンパク質の折畳み及び／又はタンパク質凝集物の蓄積に伴う疾患、疾病、又は症状の治療或いは予防において有用であることが具体的に提案される。幾つかの態様において、誤って折畳まれたタンパク質、及び／又はタンパク質の凝集物は、特定の疾病、疾患又は症状の一つ又はそれより多い徴候を起

こす、或いはそれに起因すると考えることができることは認識されるものである。誤って折畳まれたタンパク質及び／又はタンパク質の凝集物の存在が、徴候の存在と相関する限り、疾病、疾患、又は症状は、誤って折畳まれたタンパク質及び／又はタンパク質の凝集物に伴われると考えられる。誤って折畳まれた及び／又は凝集したタンパク質に伴う疾病、疾患、又は症状は、本明細書中で“タンパク症”と呼ばれる。特定の関連性のあるタンパク症は、タンパク質の凝集物、そして特にα－シヌクレイン（シヌクレイン病）、ｔａｕ（タウオパチー）、アミロイド（アミロイドパチー）、ＳＯＤ１（ＳＯＤ１タンパク症）、ＴＤＰ－４３（ＴＤＰ－４３タンパク症）、ハンチンチン、ＡＴＰシンターゼのサブユニットｃ、等からなる群から選択される一つ又はそれより多いタンパク質の凝集物に伴うものを含む。ある種の疾病、疾患、及び症状が、一つより多い異なったタンパク質の誤った折畳み及び／又は凝集物に伴われることができ、そして従って一つより多い本明細書中に記載されたような疾病の分類に入ることができることは当業者によって認識されるものである。

【０５２９】

[00347]本発明の一つの側面において、タンパク症は、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、脳血管性疾患、血管性認知症、多発脳梗塞性認知症、パーキンソン病及びパーキンソン病性認知症、レビー小体病、ピック病、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、ＡＩＤＳ及びＡＩＤＳ関連認知症、脳腫瘍、脳病変、癲癇、多発性硬化症、ダウン症候群、レット症候群、進行性核上性麻痺、前頭葉症候群、統合失調症、外傷性脳損傷、動脈バイパス移植手術の後遺症、電撃痙攣性療法による認知障害、化学療法による認知障害、薬物乱用の履歴による認知障害、注意欠陥性疾患（ＡＤＤ）、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、自閉症、失読症、鬱病、双極性疾患、外傷後ストレス性疾患、無感動、筋無力症、睡眠時無呼吸による執務時中の認知障害、トゥレット症候群、自己免疫性血管炎、全身性紅斑性狼瘡、リウマチ性多発性筋痛症、肝臓の症状、代謝性疾患、クーフス病、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、貯蔵症、感染性血管炎、梅毒、神経梅毒、ライム病、脳内出血後の合併症、甲状腺機能低下症、Ｂ１２欠乏症、葉酸欠乏症、ナイアシン欠乏症、チアミン欠乏症、水頭症、無酸素症後の合併症、プリオン病（クロイツフェルト－ヤコブ病）、脆弱Ｘ症候群、フェニルケトン尿症、栄養失調症、神経線維腫症、メープルシロップ尿症、高カルシウム血症、甲状腺機能低下症、高カルシウム血症、及び低血糖症からなる群から選択される。

【０５３０】

[00348]シヌクレインは、アミノ末端の殆ど、酸性のカルボキシ末端領域のポリペプチドの半分中に分布する反復性の不完全な反復ＫＴＫＥＧＶ（配列番号：２９）によって特徴づけられる小さい（１２３ないし１４３個のアミノ酸）タンパク質である。α、β、及びγと呼ばれる三つのヒトのシヌクレインタンパク質があり、そしてこれらは、染色体４２２１．３－ｑ２２、５ｑ２３、及び１０ｑ２３．２－ｑ２３．３に位置する別個の遺伝子によってそれぞれコードされる。最も最近にクローン化されたシヌクレインタンパク質シノレチンは、γ－シヌクレインと緊密な相同性を有し、そして主として網膜内で発現する。更に老人性斑前駆体タンパク質の非アミロイド成分（ＮＡＣＰ）、ＳＹＮ１又はシネルフィンとも呼ばれるα－シヌクレインは、機能が十分に定義されていない熱安定性の“天然に折畳まれていない”タンパク質である。これは、これがシナプス前終末に局在化している中枢神経系（ＣＮＳ）ニューロン中に主として発現する。電子顕微鏡の研究は、α－シヌクレインが軸索末端におけるシナプス小胞に極めて接近して局在化し、α－シヌクレインの神経伝達又はシナプスの組織化における役割を示唆し、そして生化学的分析は、α－シヌクレインの小さい画分が小胞膜に伴われることができるが、しかし殆どのα－シヌクレインは、細胞質ゾルであることを明らかにしている。

【０５３１】

[00349]遺伝子学的及び組織病理学的証拠は、α－シヌクレインが、特異的神経変性疾患の幾つかのタンパク質性の封入体の特徴の主要な要素であるという考えを支持している。病理学的シヌクレイン凝集は、β－及びγ－シヌクレインがこれらの封入体中で検出さ

れていないために、α－シヌクレインアイソフォームに限定されている。α－シヌクレイン陽性の凝集物の存在は、疾病特異的である。パーキンソン病（ＰＤ）及びびまん性レビー小体病（ＤＬＢＤ）の組織病理学的特徴である、レビー小体、神経細胞線維性細胞質封入体は、α－シヌクレインに対する抗体で強力に標識されている。ＰＤの病態に伴うレビー神経突起（ＬＮ）と呼ばれる異栄養性ユビキチン陽性神経突起、及びＣＡ２／ＣＡ３ユビキチン神経突起も、更にα－シヌクレイン陽性である。更に、ＬＢ病を持つ患者の中脳中の僅かに膨潤したニューロン及び神経膠の銀陽性封入体の核周囲部における糸様構造の、仮定上のＬＢの前駆体であるペールボディーも、更にα－シヌクレインに対して免疫反応性である。α－シヌクレインは、ＭＳＡにおける神経膠細胞封入体（ＧＣＩ）及びニューロンの細胞質封入体、並びに脳の１型鉄蓄積（ＰＡＮＫ１）の主要な成分である可能性がある。α－シヌクレインの免疫反応性は、アルツハイマー病（ＡＤ）の老人性斑、並びに筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）の索及び皮質中の幾つかの異栄養性神経突起中に存在する。α－シヌクレインの免疫反応性は、ＰＤ、ＡＤ、ＡＬＳ、及びＨＤの遺伝子導入及び毒素誘導マウスモデルにおいて顕著である。

【０５３２】

[00350]更なる証拠が、α－シヌクレインが、ＬＢ、ＬＮ、及びＧＣＩの線維状成分の実際の構築要素であることの概念を支持する。免疫電子顕微鏡の研究は、これらの原線維が、ｉｎ　ｓｉｔｕでα－シヌクレイン抗体で強く標識されていることを証明している。直線及び捩れた形態を持つサルコシル不溶性のα－シヌクレイン線維は、更にＤＬＢＤ及びＭＳＡの脳の抽出物中で観察することができる。更に、α－シヌクレインは、ｉｎ　ｓｉｔｕで可視化されるサルコシル不溶性原線維又は線維と同様な幅で伸長されたホモポリマーにｉｎ　ｖｉｔｒｏで構築することができる。重合は、これらの線維のチオフラビン－Ｓ反応性と一致する無作為なコイルから逆平行なβシート構造への二次構造の同時変化を伴う。更に、α－シヌクレイン変異、Ａ５３ＴとのＰＤの結合は、組換えＡ５３Ｔα－シヌクレインが野生型α－シヌクレインより重合する大きい傾向を有するために、この過程を加速することができる。この変異は、更にポリマーの超微細構造にも影響する；線維は、二本の原繊維から構築されたように、僅かに広く、そして外観上更に捩れている。Ａ３０Ｐ変異も、更にα－シヌクレインが重合する傾向を適度に増加することができるが、しかしこの変異の病理学的影響は、更にその小胞への結合の減少にも関係することができる。興味あることに、カルボキシ末端で切断されたα－シヌクレインは、全長のタンパク質より線維を形成する傾向が多い。

【０５３３】

[00351]シヌクレイン病は、不溶性（ｉｎｓｏｌｕｔｉｏｎ）α－シヌクレインタンパク質の異常な凝集物を含有する病変と共通の関連を共有する多様な疾患の組合せである。典型的には、このような病変は、ニューロン及び神経膠の選択的に脆弱な集団中に見出される。ある種の証拠は、異常な線維質の凝集物の形成を、パーキンソン病（ＰＤ）、びまん性レビー小体病（ＤＬＢＤ）、多系統性萎縮症（ＭＳＡ）、並びにパントテン酸キナーゼ関連神経変性（例えば、ＰＡＮＫ１）を含む脳の鉄濃度の疾患を含む臨床的症状の発症及び進行、並びに神経変性疾患における影響された脳の領域の変性と連結する。本発明の一つの側面において、シヌクレイン病は、パーキンソン病、びまん性レビー小体病及び多系統萎縮症から選択される。これらの疾病のための現時点の治療の選択は、広く変化する利益を伴う、カルビドパ－レボドパ、抗コリン剤、及びモノアミンオキシダーゼ阻害剤のような対症療法を含む。最良の反応者、即ち特発性のパーキンソン病患者においてさえ、レボドパに対する最初の良好な反応は、典型的には治療の最初の５ないし７年後、運動性の変動及び衰弱した機能障害のような薬物誘導合併症によって影が薄くなる。残りの疾患において、現時点の療法は、妥当な症状的利益を提供する。これらの疾病の重度に衰弱させる特質及びその罹患率から、当技術において、タンパク症の治療及び管理に対する新規な方法に対する明白な必要性が存在する。

【０５３４】

[00352]本発明は、シヌクレイン病に関連する方法を提供する。例えば、幾つかの態様

において、本発明は、細胞のα－シヌクレインの毒性を減少する方法を提供し、この方法は、治療的に有効な量の提供される化合物を細胞に投与することを含んでなる。幾つかの態様において、本発明は、細胞中のα－シヌクレインの蓄積をを減少する方法を提供し、この方法は、治療的に有効な量の提供される化合物を細胞に投与することを含んでなる。幾つかの態様において、細胞は、ニューロンの細胞である。幾つかの態様において、細胞は、α－シヌクレインを発現する。ある態様において、シヌクレイン病は、パーキンソン病、びまん性レビー小体病、及び／又は多系統萎縮性疾患である。

【０５３５】

[00353]本発明は、アミロイドパチーに関連する方法を提供する。例えば、幾つかの態様において、本発明は、細胞のアミロイドベータの毒性を減少する方法を提供し、この方法は、治療的に有効な量の提供される化合物を細胞に投与することを含んでなる。幾つかの態様において、本発明は、細胞中のアミロイドベータタンパク質の蓄積を減少する方法を提供し、この方法は、治療的に有効な量の提供される化合物を細胞に投与することを含んでなる。幾つかの態様において、細胞は、ニューロンの細胞である。幾つかの態様において、細胞は、アミロイドベータタンパク質を発現する。ある態様において、アミロイドパチーは、アルツハイマー病、血管性認知症、及び／又は認知障害である。

【０５３６】

[00354]本発明の一つの側面において、アミロイドパチーは、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、脳血管性疾患、血管性認知症、多発脳梗塞性認知症、パーキンソン病及びパーキンソン病性認知症、レビー小体病、ピック病、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、ＡＩＤＳ及びＡＩＤＳ関連認知症、脳腫瘍、脳病変、癲癇、多発性硬化症、ダウン症候群、レット症候群、進行性核上性麻痺、前頭葉症候群、統合失調症、外傷性脳損傷、動脈バイパス移植手術の後遺症、電撃痙攣性療法による認知障害、化学療法による認知障害、薬物乱用の履歴による認知障害、注意欠陥性疾患（ＡＤＤ）、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、自閉症、失読症、鬱病、双極性疾患、外傷後ストレス性疾患、無感動、筋無力症、睡眠時無呼吸による執務時中の認知障害、トゥレット症候群、自己免疫性血管炎、全身性紅斑性狼瘡、リウマチ性多発性筋痛症、肝臓の症状、代謝性疾患、クーフス病、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、貯蔵症、感染性血管炎、梅毒、神経梅毒、ライム病、脳内出血後の合併症、甲状腺機能低下症、Ｂ１２欠乏症、葉酸欠乏症、ナイアシン欠乏症、チアミン欠乏症、水頭症、無酸素症後の合併症、プリオン病（クロイツフェルトーヤコブ病）、脆弱Ｘ症候群、フェニルケトン尿症、栄養失調症、神経線維腫症、メープルシロップ尿症、高カルシウム血症、甲状腺機能低下症、高カルシウム血症、及び低血糖症からなる群から選択される。

【０５３７】

[00355]タウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｉｅｓ）は、ニューロン及び神経膠中の過剰リン酸化されたｔａｕタンパク質からなる線維状沈積物の存在によって特徴づけられる神経変性疾患である。ニューロン及び神経膠細胞中の異常なｔａｕのリン酸化及び沈積は、タウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｉｅｓ）の主要な特徴の一つである。用語タウオパチーは、最初、前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）及び豊富なｔａｕの沈積物を伴うファミリーを説明するために使用された。この用語は、今やｔａｕの蓄積が直接病変形成に伴われると見做される広範なｔａｕ病態を伴う疾病の群を識別するために使用される。主要な神経変性タウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｉｅｓ）は、脳及び脊髄中の線維状ｔａｕ沈積物によって特徴づけられる孤発性及び遺伝性疾病を含む。

【０５３８】

[00356]タウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｉｅｓ）の殆どにおいて、神経膠及びニューロンのｔａｕ封入体は、唯一の又は主要なＣＮＳ病変である。例示的なこのようなタウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｉｅｓ）は、筋委縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、パーキンソン症候群、好銀性顆粒性認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、染色体１７に連結した前頭側頭型認知症、皮質基底核変性、ピック病、進行性核上性麻痺、進行性皮質下神経膠増殖症、及び変化型（ｔａｎｇｌｅ　ｏｎｌｙ）認知症を含む。

【０５３９】
[00357]更に、タウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｉｅｓ）は、ｔａｕタンパク質の有意な線維及び凝集物が見いだされる疾病、疾患及び症状の大きい群を特徴づける。例示的なこのような疾病、疾患、及び症状は、孤発性及び／又は家族性アルツハイマー病（ＡＤ）、萎縮性側索硬化症／パーキンソン症候群性認知症の合併症（ＡＬＳ－ＦＴＤＰ）、好銀性顆粒性認知症、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化症、ダウン症候群、前頭側頭型認知症、染色体１７に連結するパーキンソン症候群（ＦＴＤＰ－１７）、ゲルストマン－シュトロイスラー－シャインカー病、ハレルホルデン－スパッツ病、封入体筋炎、クロイツフェルト－ヤコブ病（ＣＪＤ）、多系統萎縮症、ニーマン－ピック病（ＮＰＣ）、ピック病、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、進行性核上性麻痺（ＰＳＰ）、亜急性硬化性全脳炎、変化優位型アルツハイマー病、皮質基底変性症、（ＣＢＤ）、筋緊張性ジストロフィー、神経原線維変化を伴う非グアナミアン（ｇｕａｎａｍｉａｎ）運動ニューロン疾患、脳炎後パーキンソン症候群、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、進行性皮質下神経膠症、亜急性硬化性全脳炎、及び変化型認知症を含む。
【０５４０】
[00358]本発明の一つの側面において、タウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｙ）は、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、脳血管性疾患、血管性認知症、多発脳梗塞性認知症、パーキンソン病及びパーキンソン病性認知症、レビー小体病、ピック病、アルツハイマー病、軽度認知障害、ハンチントン病、ＡＩＤＳ及びＡＩＤＳ関連認知症、脳腫瘍、脳病変、癲癇、多発性硬化症、ダウン症候群、レット症候群、進行性核上性麻痺、前頭葉症候群、統合失調症、外傷性脳損傷、動脈バイパス移植手術の後遺症、電撃痙攣性療法による認知障害、化学療法による認知障害、薬物乱用の履歴による認知障害、注意欠陥性疾患（ＡＤＤ）、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、自閉症、失読症、鬱病、双極性疾患、外傷後ストレス性疾患、無感動、筋無力症、睡眠時無呼吸による執務時中の認知障害、トゥレット症候群、自己免疫性血管炎、全身性紅斑性狼瘡、リウマチ性多発性筋痛症、肝臓の症状、代謝性疾患、クーフス病、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、貯蔵症、感染性血管炎、梅毒、神経梅毒、ライム病、脳内出血後の合併症、甲状腺機能低下症、Ｂ１２欠乏症、葉酸欠乏症、ナイアシン欠乏症、チアミン欠乏症、水頭症、無酸素症後の合併症、プリオン病（クロイツフェルト－ヤコブ病）、脆弱Ｘ症候群、フェニルケトン尿症、栄養失調症、神経線維腫症、メープルシロップ尿症、高カルシウム血症、甲状腺機能低下症、高カルシウム血症、及び低血糖症からなる群から選択される。
【０５４１】
[00359]Ｔａｕ病変が、他の異常なタンパク質の病変との関連で見いだされる神経変性疾患は、二次タウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｉｅｓ）と考えることができる。例は、アルツハイマー病、及びプリオンタンパク質、Ｂｒｉ、又はα－シヌクレインが凝集しているある種の疾病を含む。Ｔａｕは、恐らく最初の病因の因子ではないが、ｔａｕ凝集物は、最後の変性に寄与している。
【０５４２】
[00360]Ｔａｕの沈積物は、更にｔａｕの病態が他の異常なタンパク質病変タンパク質との関係で明白である幾つかの他の神経変性疾患において見出すことができる。凝集した過剰リン酸化されたタンパク質ｔａｕからなる豊富な細胞質封入体は、アルツハイマー病、ピック病、前頭側頭型認知症、皮質基底核変性、及び進行性核上性麻痺のような幾つかの神経変性疾患における特徴的な病理学的観察である。
【０５４３】
[00361]本発明は、タウオパチーに関連する方法を提供する。例えば、幾つかの態様において、本発明は、細胞のｔａｕの毒性を減少する方法を提供し、この方法は、治療的に有効な量の提供される化合物を細胞に投与することを含んでなる。幾つかの態様において、本発明は、細胞中のｔａｕタンパク質の蓄積を減少する方法を提供し、この方法は、治療的に有効な量の提供される化合物を細胞に投与することを含んでなる。幾つかの態様において、細胞は、ニューロンの細胞である。幾つかの態様において、細胞は、ｔａｕタン

パク質を発現する。ある態様において、タウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｙ）は、アルツハイマー病である。

【０５４４】

[00362]興味ある、ある種の特定の疾病、疾患及び症状は、以下で強調されている。

７Ａ．神経変性疾病、疾患及び症状、認知障害、並びに認知症

[00363]多くの神経変性疾患は、特異的タンパク質凝集物の細胞内及び／又は細胞外蓄積に関連する。多くの場合、これらの凝集物が脳に毒性効果を発揮し、そして疾病の病理に寄与すると考えられる。

【０５４５】

[00364]一つの側面において、本発明は、治療的に有効な量の提供される化合物又はその組成物を投与することによって、神経変性疾患を持つ患者を治療する、或いは神経変性疾患の発症を予防するための方法を提供する。ある態様において、患者は、シヌクレイン病、アミロイドパチー、タウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｙ）又は他のタンパク症を有する。幾つかの形態において、神経変性疾患は、パーキンソン病、びまん性レビー小体病、及び多系統性萎縮性疾患からなる群から選択される。幾つかの態様において、患者は、パントテン酸キナーゼ関連神経変性（例えば、ＰＡＮＫ１）を含む一つ又はそれより多い脳の鉄濃度の疾患に罹っている。幾つかの態様において、筋委縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、ハンチントン病（ＨＤ）、軽度認知障害、及びアルツハイマー病（ＡＤ）のような他の神経変性疾患は、提供される化合物で治療することができる。幾つかの態様において、筋委縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、ハンチントン病（ＨＤ）、軽度認知障害、及びアルツハイマー病（ＡＤ）のような他の神経変性疾患は、提供される化合物で予防することができる。

【０５４６】

[00365]早期発症パジェット病及び前頭側頭型認知症を伴う封入体筋障害（ＩＢＭＰＦＤ）は、筋肉、骨、及び脳に影響することができる症状である。ＩＢＭＰＦＤの最初の徴候は、しばしば筋肉の脱力（筋障害）であり、これは、典型的には中年で起こる。脱力は、最初臀部及び肩の筋肉で起こり、階段を上ること及び腕を肩より上にあげることを困難にする。疾患が進行すると、脱力は、腕及び足の他の筋肉において発症する。筋肉の脱力は、更に呼吸器及び心臓（心）の筋肉にも影響し、生命を脅かす呼吸困難及び心不全に導くことができる。

【０５４７】

アルツハイマー病

[00366]アルツハイマーは、高齢者の認知症及び認知障害の主要な原因であり、そして発展途上国において、心血管性疾患、癌、及び脳卒中に次ぐ死亡の主要な原因である。認知症の事例の７０％までは、アルツハイマー病により、血管性疾患が二番目の最も普通の原因である。６０歳のヒトの間のＡＤの発生頻度は、概略１％である。ＡＤの発生率は、概略５年毎に倍になる。Ｆｏｒｓｙｔｈ，Ｐｈｙｓ．Ｔｈｅｒ．７８：１３２５－１３３１，１９９８；Ｅｖａｎｓ ｅｔ ａｌ．，ＪＡＭＡ ２６２：２５５１－２５５６，１９８９。ＡＤは、米国単独で推定４００万人のヒトを苦しめ、年間１０００億ドルの費用がかかっている。Ｓｃｈｕｍｏｃｋ，Ｊ．Ｈｅａｌｔｈ Ｓｙｓｔ．Ｐｈａｒｍ．５５（５２）：１７－２１，１９９８；Ｈａｙ ＆ Ｅｒｎｓｔ，Ａｍ．Ｊ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ ７７：１１６９－１１７５，１９８７。

【０５４８】

[00367]アルツハイマー病は、精神的能力の劣化（例えば、記憶喪失、錯乱、視覚的／空間的理解力の喪失）によって特徴づけられ、そしてアミロイドパチー及びタウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｉｅｓ）の両方に伴われる。アルツハイマー病の長鎖の形態のアミロイドベーターペプチド、特にＡβ（１－４２）の中心的役割は、各種の組織病理学、遺伝子学及び生化学的研究によって確立されている。具体的には、Ａβ（１－４２）の脳中の沈積が、全ての形態のアルツハイマー病の初期の、そして不変の特徴であることが見いだされている。これは、アルツハイマー病の診断が可能になる前に、そしてＡ－βのより短鎖の一次の形態、Ａβ（１－４０）の沈積の前に起こる。疾病の病因におけるＡβ（１－４

２）の更なる関連は、早期発症の家族型アルツハイマー病に伴うプレセニリン（ガンマセクレターゼ）遺伝子における変異が、均一にＡβ（１－４２）のレベルの増加をもたらすという観察から得られる。アミロイド前駆体タンパク質ＡＰＰの更なる変異は、全Ａβを増加し、そしてある場合にはＡβ（１－４２）のみを増加する。各種のＡＰＰ変異が沈積したＡβの型、量、及び位置に影響することができるが、脳の柔組織に沈積する主要な、そして最初の種は長鎖のＡβであることが見いだされている。Ａβの初期の沈積において、殆どの沈積したタンパク質が非晶質又は散在性斑の形態である場合、実質的に全てのＡβは、長鎖の形態のものである。次いでこれらの初期のＡβ（１－４２）の沈積物は、長鎖及び短鎖の形態の両方のＡの更なる沈積物の種になることが可能である。Ａβを発現する遺伝子導入動物において、沈積物は増加したレベルのＡβ（１－４２）に伴われ、そして沈積の様式は、ヒトの疾病で見られるものと同様であり、Ａβ（１－４２）が初期に沈積し、続いてＡβ（１－４０）が沈積する。同様な沈積の様式及び時機は、ダウン症候群の患者において見られ、この場合、Ａβ発現は増加され、そして沈積は加速される。アルツハイマー病のアミロイド斑との関連は、アルツハイマー病がアミロドパチーと考えられることを意味している。アルツハイマー病は、更にｔａｕ凝集物の蓄積にも伴われ、そして従って、タウオパチーである。

【０５４９】

パーキンソン病

[00368]パーキンソン病（ＰＤ）は、動作緩慢、硬直、振戦、及び姿勢不安定性によって特徴づけられる神経変性疾患である。ＰＤの病態の特徴は、黒質緻密部（ＳＮｐｃ）におけるニューロンの喪失及び残りのニューロンにおけるレビー小体の出現である。動作の徴候が現れる前に、ＳＮｐｃ中の細胞の約５０％より多くが喪失される必要があるように見受けられる。伴われる症状は、しばしば小さい手書き文字（小字症）、脂漏症、起立性低血圧症、排尿困難症、便秘及び他の消化器機能不全、睡眠障害、鬱病及び他の精神神経性現象、認知症、並びに臭覚障害（早期に起こる）を含む。パーキンソン症候群を持つ患者は、ＰＤを持たない一般的人口と比較して約２倍の大きい死亡率を有する。これは、大きい脆弱性又は運動性の減少に起因する。

【０５５０】

[00369]ＰＤの診断は、主として臨床的であり、そして上記で列挙した臨床的知見に基づく。パーキンソン症候群は、動作緩慢、硬直、及び／又は振戦のいずれもの二つの組合せを指す。ＰＤは、パーキンソン症候群の最も普通の原因である。パーキンソン症候群の他の原因は、薬物、主としてハルドールのような主要な精神安定剤の副作用、基底核に関係する脳卒中、並びにびまん性レビー小体病（ＤＬＢＤ）、進行性核上性麻痺（ＰＳＰ）、前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）、ＭＳＡ、及びハンチントン病のような他の神経変性疾患である。ＰＤの病態の特徴は、典型的には黒質の影響されたニューロン中に、そしてある程度皮質中に見られる細胞質内封入体であるレビー小体である。最近、α－シヌクレインが、弧発性パーキンソン症候群のレビー小体の主要成分であるとして確認されている。

【０５５１】

[00370]パーキンソン症候群は、幾つかの個体においてウイルス、脳卒中、又は毒素迄明確に追跡することができるが、ほとんどの場合、いずれもの特定の事例のパーキンソン病の原因は知られていない。ＰＤに寄与することができる環境的影響は、重金属（例えば、鉄、亜鉛、銅、水銀、マグネシウム及びマンガン）、アルキル化リン酸塩、及び直交（ｏｒｔｈｏｎａｌ）塩素に対する井戸水の飲用、農業的及び工業的暴露を含むことができる。パラコート（除草剤）も、更にＰＤを含むパーキンソン症候群の蔓延の増加を伴う。喫煙は、ＰＤの発症の減少を伴う。現時点の総意は、ＰＤは、高い遺伝的感受性と組合されたまれな毒素、又は比較的低い遺伝的感受性と組合された普通の毒素のいずれかによって引き起こされることができるということである。

【０５５２】

[00371]小さいパーセントのＰＤを発症する危険性を持つ患者は、例えば遺伝子分析によって確認することができる。ある種の遺伝的因子が、ＰＤに伴われることに対する良好

な証拠がある。常染色体優性遺伝するＰＤの大きな家系が報告されている。例えば、α－シヌクレインにおける変異は、一つの家系の原因であり、そしてＳＮＣＡ遺伝子（α－シヌクレインをコードする遺伝子）の三重化は、他のＰＤに伴われる。

【０５５３】

ＭＳＡ

[00372]ＭＳＡは；運動、認知、自律神経及び他の身体の機能に影響する症状の組合せによって特徴づけられる神経変性疾患であり、従って表示は“多系統萎縮症”である。ＭＳＡの原因は知られていない。ＭＳＡの症状は、発症及び重篤度の分布においてヒトによって変化する。このために、名称は、最初三つの別個の用語：シャイ－ドレーガー症候群、線条体黒質変性症（ＳＤ）、及びオリーブ橋小脳萎縮症（ＯＰＣＡ）を含んでいた。

【０５５４】

[00373]シャイ－ドレーガー症候群において、最も顕著な症状は、自律神経系に関係するもの；血圧、排尿機能、及び意識的制御に関係しない他の機能である。線条体黒質変性症は、緩慢な動作及び硬直のようなパーキンソン症候群を引き起こし、一方ＯＰＣＡは、主として均衡、協調、及び発声に影響する。ＭＳＡの症状は、更に起立性高血圧、男性の不能、排尿困難性、便秘、発声及び嚥下の困難性、並びに霞目を含むことができる。

【０５５５】

[00374]ＭＳＡの初期の診断は、通常患者の注意深い面接及び身体の検査を行うことによって行われる。コンピューター断層撮影、走査、磁気共鳴画像（ＭＲＩ）、及びポジトロン照射型断層撮影（ＰＥＴ）を含む幾つかの種類の脳画像を、実証的研究として使用することができる。シネメットのようなドーパミン置換療法に対する不完全な、そして比較的良好ではない反応は、運動緩慢及び硬直（パーキンソン症候群）の徴候がＰＤのためではないことの手掛りであることができる。複数の脳の系統の、顕著な自立神経性機能障害との特徴的関係は、ＭＳＡの定義的特徴であり、そして検死におけるものは、この診断を確認する。ＭＳＡを持つ患者は、ある種の脳細胞中の神経膠細胞質封入体の存在を、同様に有することができる。プロトタイプのレビー小体は、ＭＳＡ中には存在しない。然しながら、免疫組織化学検査によるα－シヌクレインの染色は、顕著である。パーキンソン病と比較して、シネメットに対する不良な反応に加えて、姿勢の不安定性、起立時の低血圧（起立時低血圧）横臥時の高血圧、排尿困難症、不能、便秘、発声及び嚥下困難症のようなＭＳＡを強く示唆する幾つかの他の観察は、緩慢性及び硬直性に対する比率の範囲外に存在する。

【０５５６】

[00375]本発明の方法は、ＭＳＡを治療又は予防するための一つ又はそれより多い別の医薬と組合せて使用することができる。典型的には、ＭＳＡの各種の症状を治療するために使用することができる薬物は、疾病の進行に伴い有効でなくなってくる。ＰＤを治療するためのレボドパ及びドーパミンアゴニストは、時にＭＳＡの緩慢さ及び硬直のために有効である。起立性高血圧は、コルチゾン、ミドドリン、又は血圧を上昇する他の薬物により改良することができる。男性の不能は、陰茎移植又は薬物により治療することができる。失禁は、薬物治療又はカテーテル処置により治療することができる。便秘は、食物繊維の増加又は緩下剤により改良することができる。

【０５５７】

認知障害、認知症、等

認知障害及び認知症は、各種の疾病、疾患、及び症状のいずれにも伴う非常に蔓延した神経学的症状である。認知症は、通常、正常な加齢から予想されるものを超えた身体の損傷又は疾病による認知機能の進行性の低下として定義される。認知症は、記憶、推論、注意、言語、及び問題解決に伴う問題に関する精神的機能の喪失として説明される。より高いレベルの機能が、典型的には最初に影響される。認知症は、正常な日常生活中の機能に対する個人の能力を妨げる。

【０５５８】

[00376]いずれもの特定の理論に束縛されることを望むものではないが、脳中の蓄積し

たタンパク質凝集物の一つの毒性効果が、認知障害及び／又は認知症の発生であることが提案される。

【０５５９】

[00377]認知障害は、認知障害又は認知症と診断されたか、それによって影響されたか、又はその発症の危険性がある患者を指す。認知障害又は認知症は、いずれもの病因から起こる。認知障害及び認知症の例示的な原因は、神経変性疾患、神経性疾患、精神医学的疾患、遺伝子性疾患、感染性疾患、代謝性疾患、心血管性疾患、血管性疾患、加齢、外傷、栄養失調、小児期疾患、化学療法、自己免疫性疾患、及び炎症性疾患を含む。一つの側面において、本発明は、認知障害に罹った患者を治療又は予防する方法を提供し、この方法は、提供される化合物を治療的に有効な量で患者に投与することを含んでなる。認知障害は、制約されるものではないが、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、心血管性疾患、血管性認知症、多発性硬化症性認知症、パーキンソン病及びパーキンソン病性認知症、レビー小体病、ピック病、アルツハイマー病、軽度の認知障害、ハンチントン病、ＡＩＤＳ及びＡＩＤＳ関連認知症、脳腫瘍、脳病変、癲癇、多発性硬化症、ダウン症候群、レット症候群、進行性核上性麻痺、前頭葉症候群、統合失調症、外傷性脳疾患、冠動脈バイパス移植手術後遺症、電撃痙攣性療法による認知障害、化学療法による認知障害、薬物乱用の履歴による認知障害、注意欠陥性疾患（ＡＤＤ）、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、自閉症、失読症、鬱病、双極性疾患、外傷後ストレス性疾患、無感動、筋無力症、睡眠時無呼吸による執務時中の認知障害、トゥレット症候群、自己免疫性血管炎、全身性紅斑性狼瘡、リウマチ性多発性筋痛症、肝臓の症状、代謝性疾患、クーフス病、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、貯蔵症、感染性血管炎、梅毒、神経梅毒、ライム病、脳内出血後の合併症、甲状腺機能低下症、Ｂ１２欠乏症、葉酸欠乏症、ナイアシン欠乏症、チアミン欠乏症、水頭症、無酸素症後の合併症、プリオン病（クロイツフェルトーヤコブ病）、脆弱Ｘ症候群、フェニルケトン尿症、栄養失調症、神経線維腫症、メープルシロップ尿症、高カルシウム血症、甲状腺機能低下症、高カルシウム血症、並びに低血糖症を含む各種の病因のいずれかによることができる。

【０５６０】

[00378]ある態様において、治療又は予防される認知障害は、ＤＬＢＤに伴われる。ＤＬＢＤは、高齢のヒトの神経変性認知症の二番目に最も普通の原因であり、これは、６５歳以上の一般人口の７％に、そして８０歳を超えるものの３０％に影響している。これは、シナプスタンパク質α－シヌクレインの正常な凝集に基づく神経症の病態を共有する臨床症状の範囲の一部である。ＤＬＢＤは、パーキンソン病の過程中に起こる認知症の多くの臨床的及び病理的特徴を有する。ＤＬＢＤをＰＤと区別するために“１年則”を使用することができる。この法則によれば、パーキンソン症候群の１２か月以内の認知症の発症は、ＤＬＢＤと認定され、一方、認知症の発症前の１２ヶ月より多いパーキンソン症候群は、ＰＤと認定される。ＤＬＢＤの中心的特徴は、正常な社会的及び勤務的機能を妨害するために十分な程度の進行性の認知低下を含む。顕著な又は持続性の記憶障害は、必ずしも早期の段階で起こらないが、しかしこれは、殆どの場合、進行に伴い明白となる。注意力及び前頭皮質的技能並びに視覚的空間的能力の試験における欠陥は、特に顕著であることができる。本発明によれば、用語“シヌクレイン病の患者”は、更にＤＬＤＢによって影響されたか、又はそれを発症する危険性のある患者を包含する。これらの患者は、当業者による症状診断によって又は遺伝子スクリーニング、脳のスキャン、ＳＰＥＣ、ＰＥＴ画像法、等によって容易に確認することができる。

【０５６１】

[00379]ある態様において、治療又は予防される認知障害は、アルツハイマー病に伴う。

[00380]ある態様において、治療又は予防される認知障害は、精神医学的疾患（例えば、統合失調症）に伴う。

【０５６２】

[00381]ある態様において、治療又は予防される認知障害は、遺伝子性疾患に伴う。

[00382]ある態様において、治療又は予防される認知障害は、感染性疾患（例えば、ＨＩＶ、梅毒）に伴う。ある態様において、認知障害は、タンパク症による。ある態様において、タンパク症は、神経変性、増殖性、炎症性、又は心血管性疾病、症状、又は疾患である。例示的なタンパク症は、例えば、α－シヌクレイン病、アミロイドパチー、及び／又はタウオパチー（ｔａｕｐａｔｈｉｅｓ）を含む。

【０５６３】

[00383]本発明は、治療的に有効な量の提供される化合物又はその組成物を患者に投与する段階を含む、認知障害を持つ患者を治療又は予防するための方法を提供する。ある態様において、患者は哺乳動物である。ある具体的な態様において、患者はヒトである。ヒトは、男性又は女性であることができ、そしてヒトは、成長のいずれもの段階であることができる。

【０５６４】

[00384]本発明は、認知障害に罹った患者を治療又は予防するための方法を更に提供し、この方法は、提供される化合物を治療的に有効な量で、患者に投与することを含んでなる。

【０５６５】

[00385]本発明は、鬱病に罹った患者を治療又は予防するための方法を更に提供し、この方法は、提供される化合物を治療的に有効な量で、患者に投与することを含んでなる。

[00386]本発明は、不安症に罹った患者を治療又は予防するための方法を更に提供し、この方法は、提供される化合物を治療的に有効な量で、患者に投与することを含んでなる。

【０５６６】

[00387]本発明は、提供される化合物を使用して、認知障害、鬱病、及び不安症を治療又は予防するための方法を提供する。幾つかの態様において、前記の化合物は、ファルネシルトランスフェラーゼの阻害剤である。

【０５６７】

７Ｂ．炎症性疾病、疾患及び症状

[00388]哺乳動物の免疫系は、外来性病原体の認識及び排除のための手段を提供する。免疫系は、通常、外来性病原体に対する一連の防御を提供するが、免疫反応それ自体が疾病の進行に関係する多くの場合が存在する。宿主自体の免疫反応によって引き起こされる、又は悪化される疾病の例は、多発性硬化症、紅斑性狼瘡、乾癬、肺線維症、及びリウマチ様関節炎のような自己免疫性疾患、並びにアテローム性動脈硬化症、炎症性疾患、骨髄炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、及びしばしば器官移植拒絶をもたらす宿主対移植片疾患（ＧＶＨＤ）のような免疫反応が病変形成に寄与する疾病である。更なる例示的な炎症性疾病状態は、線維筋痛症、骨関節炎、サルコイドーシス、全身性硬化症、シェーグレン症候群、皮膚の炎症（例えば乾癬）、糸球体腎炎、増殖性網膜症、再狭窄、及び慢性炎症を含む。

【０５６８】

[00389]ある態様において、炎症性疾病、疾患、及び症状は、一つ又はそれより多い炎症性骨盤疾患、尿道塩、日焼け、副鼻腔炎、間質性肺炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎、膵炎、胆嚢炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、糸球体腎炎、皮膚筋炎、強皮症、血管炎、気管支、アレルギー性、内因性、外因性及び粉塵喘息のような喘息、特に慢性又は難治性喘息（例えば遅発型喘息性気道反応性昂進）及び気管支炎、慢性閉塞性気道障害（ＣＯＰＤ）、多発性硬化症、リウマチ様関節炎、制約されるものではないがセリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、膵炎、クローン病、潰瘍性大腸炎を含む胃腸管の疾患、腸から離れて影響する食物関連アレルギー、例えば片頭痛、鼻炎及び湿疹を含むアレルギー性疾患を含むことができる。症状は、乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎及び薬物性鼻炎を含む急性鼻炎、アレルギー性、萎縮性鼻炎及び慢性鼻炎を含む鼻粘膜の炎症；クループ性、繊維素性及び偽膜性鼻炎、並びに腺病質鼻炎を含む膜性鼻炎、神経性鼻炎（枯草病）を含

む季節性鼻炎、並びに血管運動性鼻炎、サルコイドーシス、農夫肺及び関連疾患、肺線維症及び特発性間質性肺炎、急性膵炎、慢性膵炎及び成人性呼吸促迫症候群及び／又は急性炎症性反応（急性呼吸促迫症候群及び虚血／再灌流損傷のような）によって特徴づけられた。

【０５６９】

７Ｃ．心血管性疾病、疾患及び症状

[00390]心血管性疾患は、今日の米国における主要な死をもたらす病因である。５０００万人を超える米国人が心臓及び心血管関連の問題を有している。通常、心血管性の心臓の問題が検出されるまでに、疾病は通常数十年の進行を有してかなり進行し、そしてしばしば重大な永久的な能力障害の、好結果な予防を可能にするためには進み過ぎている。

【０５７０】

[00391]幾つかの態様において、心血管性疾患は、心臓及び／又は血管、動脈、及び時には静脈に関係する疾病であることができる。幾つかの態様において、疾病は血管性疾患である。これらの問題は、最も普通には動脈性疾患、アテローム性動脈硬化症、アテロームの結果であるが、しかし更に感染、ウイルス及び凝固の問題に関係することもできる。

【０５７１】

[00392]例示的な特定の心血管性疾病、疾患及び症状は、一つ又はそれより多い心筋虚血、心筋梗塞、血管過形成、心肥大、鬱血性心不全、巨心症、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、高血圧及び／又は狭心症を含むことができる。

【０５７２】

[00393]ある態様において、心血管性疾病、疾患又は症状は、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、急性冠動脈性症状、不安定性狭心症又は急性心筋梗塞、安定性狭心症、脳卒中、虚血性脳卒中、アテローム性動脈硬化症又は再狭窄に伴う炎症性又は自己免疫性疾患である。

【０５７３】

[00394]幾つかの態様において、本発明は、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、血管炎、結節性多発性動脈炎、及び／又は心筋炎のような循環器疾患の治療及び予防に関する。

【０５７４】

７Ｄ．増殖性疾病、疾患及び症状

[00395]幾つかの態様において、本発明は、細胞増殖性疾患、疾病又は症状を治療或いは予防するための方法を提供する。一般的に、細胞増殖性疾患、疾病又は症状は、異常な細胞増殖、好ましくは異常な細胞増殖の増加によって特徴づけられる各種の症状を包含する。例えば、細胞増殖性疾患、疾病又は症状は、制約されるものではないが、癌、免疫仲介の反応及び疾病（例えば、移植片拒絶、宿主対移植片疾患、遺伝子療法に対する免疫反応、自己免疫性疾患、病原体誘導の免疫調節不全、等）、ある種の循環器疾患、及びある種の神経変性疾患を含む。

【０５７５】

[00396]ある態様において、本発明は、癌を治療又は予防する方法に関する。一般的に、癌は、異常細胞の制御されない増殖及び蔓延によって特徴づけられる疾病の群である。このような疾病の例は、細胞腫、肉腫、白血病、リンパ腫等である。

【０５７６】

[00397]例えば、癌は、制約されるものではないが、白血病並びに皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、末梢Ｔ細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬＬ）、Ｂ細胞リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性非リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、中皮症、頭頸部癌（例えば、口腔、喉頭及び食道）、尿生殖器癌（例えば、前立腺、膀胱、腎臓、子宮、卵巣、精巣、直腸及び大腸）、肺癌、乳癌、膵臓癌、黒色腫及び他の皮膚癌、胃癌、脳腫瘍、肝臓癌及び甲状腺癌のような成人の普通の固形腫瘍、及び／又は脳腫瘍、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、ウイルムス腫瘍、骨腫瘍、及び軟

組織肉腫のような小児期の固形腫瘍のようなヒトＴ細胞リンパ球向性ウイルス（ＨＴＬＶ）に伴われるリンパ腫のようなリンパ腫を含む。

【０５７７】

[00398]幾つかの態様において、本発明は、白血病の治療又は予防に関する。例えば、幾つかの態様において、本発明は、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、及び／又は成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫の治療及び予防に関する。ある態様において、本発明は、ＡＭＬの治療又は予防に関する。ある態様において、本発明は、ＡＬＬの治療又は予防に関する。ある態様において、本発明は、ＣＭＬの治療又は予防に関する。ある態様において、本発明は、ＣＬＬの治療又は予防に関する。

【０５７８】

[00399]幾つかの態様において、本発明は、リンパ腫の治療又は予防に関する。例えば、幾つかの態様において、本発明は、ホジキン又は非ホジキンリンパ腫（例えば、末梢Ｔ細胞リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫のようなＴ細胞リンパ腫）の治療又は予防に関する。

【０５７９】

[00400]幾つかの態様において、本発明は、骨髄腫及び／又は骨髄異形成症候群の治療又は予防に関する。幾つかの態様において、本発明は、固形腫瘍の治療又は予防に関する。幾つかのこのような態様において、本発明は、肺、乳房、大腸、肝臓、膵臓、腎臓、前立腺、卵巣、及び／又は脳のような固形腫瘍の治療又は予防に関する。幾つかの態様において、本発明は、膵臓癌の治療又は予防に関する。幾つかの態様において、本発明は、腎臓癌の治療又は予防に関する。幾つかの態様において、本発明は、前立腺癌の治療又は予防に関する。幾つかの態様において、本発明は、肉腫の治療又は予防に関する。幾つかの態様において、本発明は、軟組織肉腫の治療又は予防に関する。幾つかの態様において、本発明は、一つ又はそれより多い免疫仲介の反応及び疾病の治療又は予防の方法に関する。

【０５８０】

[00401]例えば、幾つかの態様において、本発明は、心臓、腎臓、肝臓、骨髄、皮膚、角膜、血管、肺、膵臓、大腸、四肢、筋肉、神経組織、十二指腸、小腸、膵臓島細胞のような、異種移植等を含む組織の機能の全て又は一部を置換える合成又は有機物の移植片物質、細胞、器官或いは組織の移植後の拒絶の治療及び予防；移植片対宿主疾患、リウマチ様関節炎、全身性紅斑性狼瘡、甲状腺炎、ハシモト甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、Ｉ型糖尿病ブドウ膜炎、若年性発症又は最近発症の糖尿病、ブドウ膜炎、グレーブス病、乾癬、アトピー性皮膚炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、血管炎、自己抗体仲介疾患、再生不良性貧血、エヴァンス症候群、自己免疫性溶血性貧血、等のような自己免疫性疾患の治療又は予防；そして更に、例えば、Ｂ又はＣ型肝炎によって起こされるもの、ＨＩＶ、黄色ブドウ球菌感染、ウイルス性脳炎、敗血症、損傷が炎症性反応によって誘導される寄生虫感染症（例えば、ライ病）を含む外傷性又は病原誘導の免疫調節不全のような異常な免疫反応及び／又は活性化を起こす感染性疾患の治療及び予防に関する。幾つかの態様において、本発明は、宿主対移植片疾病（特に同種細胞による）、リウマチ様関節炎、全身性紅斑性狼瘡、乾癬、アトピー性皮膚炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、及び／又は多発性硬化症の治療又は予防に関する。

【０５８１】

[00402]別に又は更に、幾つかの態様において、本発明は、異質遺伝子の自家細胞への導入及びコードされた産物の発現のような遺伝子療法の治療に伴う免疫反応の治療又は予防に関する。幾つかの態様において、本発明は、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、血管炎、結節性多発性動脈炎及び／又は心筋炎のような循環器疾患の治療に伴う免疫反応の治療又は予防に関する。

【０５８２】

７Ｅ．リソソーム蓄積症

[00403]リソソーム蓄積症は、これが、次々にリソソームによる脂質、タンパク質又は

細胞器官の分解を防止し、或いはリソソームへの又はそれからの分子の適切な移動を防止し、或いはリソソーム仲介のシグナル伝達を防止する、リソソームの生物学のいずれもの側面の欠陥によって特徴づけられる疾患の群である。これらの疾病は、典型的には、進行性及び変性的であることができる（常にではないが）神経学的関与を含み；症状は、発症の遅延、運動失調、視覚の問題、癲癇等を含むことができる。リソソームは、健康である場合、所望されない物質を細胞によって使用されることができる物質に加工する。リソソーム蓄積症は、典型的には、この加工に関係する一つ又はそれより多い酵素が、欠陥性又は非存在であるか、或いはそうなった場合に起こる。このような酵素の欠陥性又は非存在は、細胞中の所望しない物質の蓄積を、最終的には細胞の損傷をもたらす。殆どのリソソーム蓄積症は、常染色体劣性遺伝を示す遺伝性疾患であり、幾つかは（例えば、ファブリー病及びハンター症候群）は、Ｘ－連鎖である。

【０５８３】

[00404]代表的なリソソーム蓄積症は、例えば、活性化因子欠損症／ＧＭ２ガングリオシド蓄積症、アルファ－マンノース症、アスパルチルグルコサミン尿症、コレステロールエステル蓄積症、慢性ヘキソサミニダーゼＡ欠乏症、シスチン蓄積症、ダノン病、ファブリー病、ファーバー病、フコシド症、ガラクトシアリドーシス、ゴーシェ病（例えば、Ｉ型、ＩＩ型、ＩＩＩ型）、ＧＭ１ガングリオシド蓄積症（例えば、小児性、遅発型小児性／若年性、成人性／慢性）、Ｉ－細胞病／ムコリピドーシスＩＩ型、小児性遊離シアル酸蓄積症／ＩＳＳＤ、若年性ヘキソサミニダーゼＡ欠乏症、クラッベ病（例えば、小児性発症、遅延性発症）、異染性白質ジストロフィー、ムコ多糖性疾患、偽ハーラー多発性ジストロフィー／ムコリピドーシスＩＩＩＡ型（例えば、ＭＰＳＩハーラー症候群、ＭＰＳＩシャイエ症候群、ＭＰＳＩハーラー－シャイエ症候群、ＭＰＳＩＩハンター症候群、サンフィリッポ症候群Ａ型／ＭＰＳＩＩＩＡ、サンフィリッポ症候群Ｂ型／ＭＰＳＩＩＩＢ、サンフィリッポ症候群Ｃ型／ＭＰＳＩＩＩＣ、サンフィリッポ症候群Ｄ型／ＭＰＳＩＩＩＤ、モルキオＡ型／ＭＰＳＩＶＡ、モルキオＢ型／ＭＰＳＩＶＢ、ＭＰＳＩＸヒアルロニダーゼ欠損症、ＭＰＳＶＩマロトー－ラミー、ＭＰＳＶＩＩスライ症候群、ムコリピドーシスＩ／シアリドーシス、ムコリピドーシスＩＩＩＣ、ムコリピドーシスＩＶ型）、多種スルファターゼ欠損症、ニーマン－ピック病（例えば、Ａ型、Ｂ型、Ｃ型）、精神セロイドリポフスチン症（例えば、ＣＬＮ６病－非定型遅発型小児性、遅発発症変形、早期発生若年、バッテン－スピルマイヤー－ボート／若年性ＮＣＬ／ＣＬＮ３病、フィンランド変形型遅発型小児性ＣＬＮ５、ジャンスキー－ビールショウスキー病／遅発型小児性ＣＬＮ２／ＴＰＰ１病、クーフス／成人発症ＮＣＬ／ＣＬＮ４病、北部型（ｎｏｒｔｈｅｒｎ）癲癇／変形遅発型小児性ＣＬＮ８、Ｓａｎｔａｖｕｏｒｉ－Ｈａｌｔｉａ／小児性ＣＬＮ１／ＰＴＴ病、ベーターマンノース症）、ポンペ病／糖原病ＩＩ型、濃化異骨症、サンドホフ病／ＧＭ２ガングリオシド蓄積症（例えば、成人性発症、小児性、若年性）、シンドラー病、サラ病／シアル酸蓄積症、テイ－ザックス病／ＧＭ２ガングリオシド蓄積症、ウオルマン病、等を含む。

【０５８４】

[00405]リソソーム蓄積症は、例えばゴーシェ病又はファブリー病におけるようなリソソーム酵素活性の一次欠損、又は例えばムコスルファチドーシスにおけるようなリソソーム酵素の翻訳後加工の欠損、又は例えばＩＩＩＡ型ムコリピドーシスにおけるようなリソソーム酵素の移動の欠損、又は例えばダノン病におけるような酵素ではないリソソームタンパク質の欠損、或いは例えば遅発型小児性神経セロイドリポフスチン沈着症の変形におけるような非リソソームタンパク質の欠損を含む多くの欠損から生じることができる。リソソーム蓄積症において、しばしばある種の脂質、例えばグリコシルセラミド又はコレステロール、又はある種のタンパク質、例えばＡＴＰシンターゼのサブユニットｃ、或いはある種の損傷した細胞器官又は細胞器官の断片、例えば断片となったミトコンドリアの蓄積が存在する。細胞ファージ性反応の薬物誘導の刺激は、リソソーム蓄積症において治療的利益があることができ；このようなファージ反応は、ミクロ自食作用、マクロ自食作用、シャペロン仲介自食作用、マイトファジー、ペキソファジーを含むことができる。

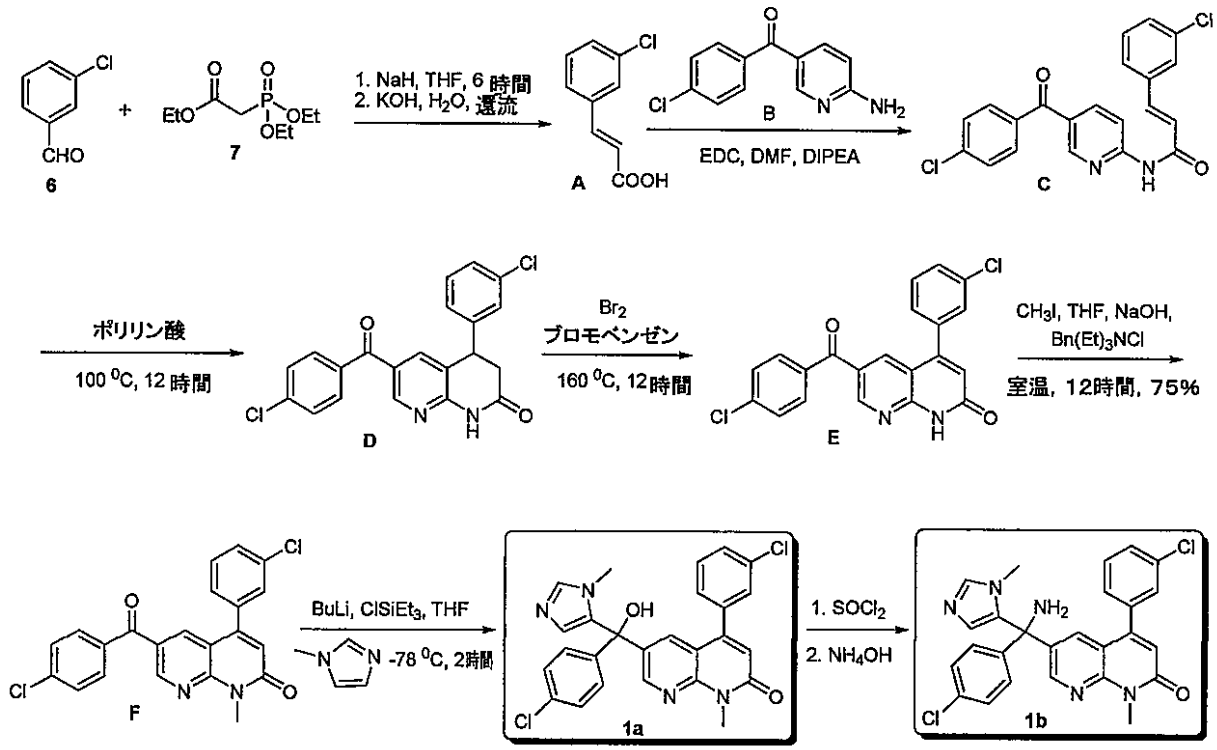
【０５８５】
７Ｆ．ミトコンドリア性疾患
[00406]ミトコンドリア性疾患は、ミトコンドリア成分をコードする、ミトコンドリアＤＮＡ又は核遺伝子における後天性又は遺伝性の変異によって起こされる。これらは、更に薬物、感染、又は他の環境的原因の不都合な影響による、後天的なミトコンドリアの機能障害の結果であることができる。
【０５８６】
[00407]ミトコンドリアＤＮＡの遺伝は、常染色体性及び伴性遺伝とは異なって挙動する。ミトコンドリアＤＮＡは、核ＤＮＡとは異なり、厳密に母親から遺伝し、そしてそれぞれのミトコンドリアの細胞器官は、典型的には複数のｍｔＤＮＡのコピーを含有する。細胞分裂間に、ミトコンドリアＤＮＡのコピーは、二つの新しいミトコンドリア間を無作為に隔離し、そして次いでこれらの新しいミトコンドリアは、更なるコピーを製造する。結果として、母親から遺伝されたｍｔＤＮＡの僅かなコピーのみが不完全である場合、ミトコンドリア分裂は、殆どの不完全なコピーを、新しいミトコンドリアの単なる一つにすることを起こすことができる。ミトコンドリア性疾患は、影響されたミトコンドリアの数があるレベルに達したときに、臨床的に明白となることができる；この現象は、‘閾値発現’と呼ばれる。ミトコンドリアＤＮＡの変異は、核のＤＮＡが有するエラーチェック能力に欠けるためにしばしば起こる。これは、ミトコンドリアＤＮＡ性疾患が、自然に、そして比較的しばしば起こることができることを意味する。更に、ミトコンドリアＤＮＡの複製を制御する酵素中の欠陥は、ミトコンドリアＤＮＡの変異を起こすことができる。
【０５８７】
[00408]ミトコンドリア性疾患は、酸化的リン酸化の電子運搬鎖のタンパク質複合体の変化による脳ミトコンドリア性脳症、及び／又は筋肉ミトコンドリア性筋障害の変異によって特徴づけられる、いずれもの臨床的に異質な多系統性疾病を含む。幾つかの態様において、本発明は、ミトコンドリア性疾患の治療及び予防に関する。例えば、本発明は、レーバー遺伝性視神経萎縮症、ＭＥＲＲＦ（赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌス癲癇）、ＭＥＬＡＳ（抗乳酸血症及び脳卒中様症状を伴うミトコンドリア脳症）；アルパース症候群、ロウ症候群、ラフト症候群、メンケス縮毛症候群、ツェルウェガー症候群、ミトコンドリア筋症、及び肢根型点状軟骨異形成症の治療及び予防のための方法を提供する。
【０５８８】
[00409]いずれもの特定の理論に束縛されることを意図するものではないが、本発明の化合物は、ミトコンドリアの機能障害によって特徴づけられる神経性症状（例えば、認知欠損、筋肉脱力、心機能不全）の疾病を起こすニューロンの機能障害及び死を保護する。これらの疾病において、機能を障害されたミトコンドリアが蓄積する。ミトコンドリア循環の正常な機構は、増加した需要を維持することは不可能である。本発明の化合物は、完全に機能的なミトコンドリアの再生に導くいわゆるマイトファジー経路を刺激する。
【０５８９】
[00410]ＭＥＬＡＳ、ＭＥＲＦＦ、ＬＨＯＮ（レーバー遺伝性視神経萎縮症）、ＣＰＥＯ（慢性進行性外眼筋麻痺）、ＫＳＳ（カーンズ－セイヤー症候群）、ＭＮＧＩＥ（ミトコンドリア神経胃腸脳症）、ＮＡＲＰ（神経障害、運動失調、網膜色素変性症及び下垂症）、リー症候群、アルパース－フッテンロッハー病、カーンズ－セイヤー症候群、ピアソン症候群、及びルフト病は、この機構によって治療可能なミトコンドリア性疾患の例である。
【０５９０】
７Ｇ．眼疾患
[00411]幾つかの態様において、本発明の化合物は、眼の徴候の治療のために有用であり、これは細胞の自食作用を刺激する化合物からの利益を得る。眼の徴候は、制約されるものではないが、網膜色素変性症、湿潤及び乾燥型の加齢関連黄斑変性症、高眼圧症、緑内障、角膜変性症、角膜分離症、シュタルガルト病、常染色体優勢型ドルーゼン、ベスト黄斑変性症、ミオシリン緑内障、又はＭａｌａｔｔｉａ　Ｌｅｖｅｎｔｉｎｅｓを含む。

【０５９１】
７Ｈ．免疫性疾患
幾つかの態様において、本発明は、免疫性疾病又は疾患の治療又は予防に関する。例えば、心臓、腎臓、肝臓、骨髄、皮膚、角膜、血管、肺、膵臓、大腸、四肢、筋肉、神経組織、十二指腸、小腸、膵臓島細胞のような、異種移植等のような組織の機能の全て又は一部を置換えるための合成又は有機物の移植片物質、細胞、器官或いは組織の移植後の拒絶。本発明は、更に移植片対宿主疾患、リウマチ様関節炎、全身性紅斑性狼瘡、甲状腺炎、ハシモト甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、Ｉ型糖尿病ブドウ膜炎、若年性発症又は最近発症の糖尿病、ブドウ膜炎、グレーブス病、乾癬、アトピー性皮膚炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、血管炎、自己抗体仲介疾患、再生不良性貧血、エヴァンス症候群、自己免疫性溶血性貧血、等のような自己免疫性疾患の治療又は予防を含む免疫性疾患の治療に関することができる。本発明は、更に例えば、Ｂ又はＣ型肝炎によって起こされるもの、ＨＩＶ、黄色ブドウ球菌感染、ウイルス性脳炎、敗血症、損傷が炎症性反応によって誘導される寄生虫感染症（例えば、ライ病）を含む外傷性又は病原誘導の免疫調節不全のような異常な免疫反応及び／又は活性化を起こす感染性疾患の治療及び予防に関する。
【０５９２】
幾つかの態様において、本発明は、宿主対移植片疾病（特に同種細胞による）、リウマチ様関節炎、全身性紅斑性狼瘡、乾癬、アトピー性皮膚炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性大腸炎の他の形態（コラーゲン形成大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎、ダイバージョン大腸炎、ベーチェット症候群、感染性大腸炎、不定型大腸炎）及び／又は多発性硬化症の治療又は予防に関する。
【０５９３】
別に又は更に、幾つかの態様において、本発明は、異質遺伝子の自家細胞への導入及びコードされた産物の発現のような遺伝子療法の治療に伴う免疫反応の治療又は予防に関する。
【０５９４】
宿主自体の免疫反応によって引き起こされる、又は悪化される疾病の例示は、多発性硬化症、紅斑性狼瘡、乾癬、肺線維症、及びリウマチ様関節炎のような自己免疫性疾患、並びに免疫反応が、アテローム性動脈硬化症、炎症性疾患、骨髄炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、及びしばしば器官移植拒絶をもたらす宿主対移植片疾患（ＧＶＨＤ）のような病変形成に寄与する疾病である。更なる例示的な炎症性疾病状態は、線維筋痛症、骨関節炎、サルコイドーシス、全身性硬化症、シェーグレン症候群、皮膚の炎症（例えば乾癬）、糸球体腎炎、増殖性網膜症、再狭窄、及び慢性炎症を含む。
【０５９５】
７Ｉ．投与量
[00412]本明細書中に記載される化合物及び／又は組成物は、いずれもの各種の投与計画のによって投与することができる。
【０５９６】
[00413]幾つかの態様において、化合物は、一日当たり体重のｋｇ当たり約７ないし１０，５００ｍｇ、一日当たり体重のｋｇ当たり約７ないし３５００ｍｇ、一日当たり体重のｋｇ当たり約３５ないし２１００ｍｇ、そして体重のｋｇ当たり約２８０ないし１４００ｍｇの化合物の範囲の投与量で投与される。
【０５９７】
[00414]幾つかの態様において、化合物は、約０．０００１－１００ｍｇ／ｋｇの範囲の投与量で投与される。幾つかの態様において、０．００１－１０ｍｇ／ｋｇの範囲の投与量が投与される。幾つかの態様において、０．００１－１．０ｍｇ／ｋｇの範囲の投与量が投与される。幾つかの態様において、０．００１－０．５ｍｇ／ｋｇの範囲の投与量が投与される。幾つかの態様において、０．０１－１．０、若しくは０．０１－０．５、又は０．００１－０．２、或いは０．０１－０．２ｍｇ／ｋｇの範囲の投与量が投与される。幾つかの態様において、このような投与量は、平均の日量として使用される。

【０５９８】
[00415]ある態様において、成人のヒトのための平均日量は、概略０．１ないし概略１５０ｍｇの範囲であることができる。ある態様において、成人のヒトのための平均日量は、概略０．１－概略１００ｍｇの範囲であることができる。幾つかの態様において、成人のヒトのための平均日量は、概略０．１ないし概略５０ｍｇ、概略０．１ないし概略１０ｍｇ、概略１ｍｇないし概略５０ｍｇ、概略０．５ｍｇないし概略３０ｍｇ、概略１０ｍｇないし概略５０ｍｇ、概略１０ｍｇないし概略３０ｍｇ、概略１０ｍｇないし概略２５ｍｇ、概略４ｍｇないし概略２０ｍｇの範囲であることができる。
【０５９９】
[00416]幾つかの態様において、提供される化合物の個々の投与量（例えば、平均日量）は、概略１、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、又は５０ｍｇである。
【０６００】
[00417]幾つかの態様において、本発明の化合物及び／又は組成物は、概略２５００ｎｇ・時／ｍｌより少ない曲線下面積（ＡＵＣ）を達成する投与計画によって投与される。幾つかの態様において、本発明の化合物及び／又は組成物は、概略２０００、１５００、１０００、５００、１００、又は５０ｎｇ・時／ｍｌより少ない曲線下面積（ＡＵＣ）を達成する投与計画によって投与される。
【０６０１】
[00418]幾つかの態様において、化合物及び／又は組成物は、長期投与計画を使用して投与される。幾つかのこのような態様において、投与は、１又はそれより多い週、月、又は年継続される。幾つかの態様において、化合物及び／又は組成物は、個体の生涯の間投与される。幾つかの態様において、長期投与計画は、化合物及び／又は組成物を、日、週、月、年当たり、１回又はそれより多い回数等で投与する。
【０６０２】
[00419]幾つかの態様において、本明細書中で提供される化合物及び／又は組成物は、間欠投与計画によって投与される。幾つかの態様において、間欠投与は、１回又はそれより多い投与の投薬、それに続く一定期間の投与の休止を含む。幾つかの態様において、投与は、休止の期間後に、再び投与される。間欠投与計画の二つのみの例を挙げれば、幾つかの態様において、化合物及び／又は組成物は、３－７日間（例えば、３、４、５、６、又は７日）の期間投与され、続いて３－７日間休みとなる。幾つかの態様において、化合物及び／又は組成物は、数ヶ月にわたって定期的に投与され、続いて数ヶ月間休みとなる、等である。幾つかの態様において、化合物及び／又は組成物は、１週間毎日投与され、続いて数週間休み、そして次いで繰返して１週間毎日投与される、等である。
【０６０３】
[00420]幾つかの態様において、本明細書中で提供される化合物及び／又は組成物は、二日毎、三日毎、四日毎、１週間毎、２週間毎、月に２回、３週間毎、四週間毎、月に１回、２か月毎に１回等で投与される。
【０６０４】
[00421]本発明のこれらの及び他の態様の各種の機能並びに利益は、以下に記載される実施例から更に完全に理解されるものである。以下の実施例は、本発明の利点を例示することを意図しているが、しかし本発明の全ての範囲を例示するものではない。
【実施例】
【０６０５】
実施例１　例示的なアザキノリン－２－オンの合成
[00422]化合物Ｂ。商業的に入手可能な６－アミノニコチン酸１の、Ｎ－Ｂｏｃ－保護は、アミド２を与える。２からのワインレブアミド３の形成、それに続く塩化アリール４のグリニャール付加は、ケトン５を与え、これをその後脱保護して、カップリングの相手Ｂを得る（スキーム５参照）。
【０６０６】

【化１２６】

スキーム 5



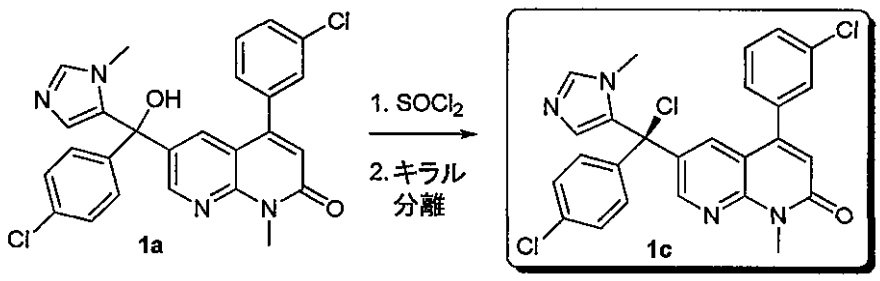
【０６０７】

[00423]化合物１ａ／１ｂ（スキーム５）。商業的に入手可能なｍ－クロロベンズアルデヒド６の、リン酸ジエチル７による塩基性条件下の処理は、α，β－不飽和酸Ａを与える。ＤＩＰＥＡの存在中のＤＭＦ中のＥＤＣによる活性化により、酸をアミンＢにカップリングさせて、アミドＣを得る。次いでＣは、酸で触媒された細胞内マイケル付加を受けて、ジヒドロアザキノリン誘導体Ｄを得て、これは、酸化により、アザキノリノンＥを与える。次いでＥは、塩基性条件下のヨウ化メチルによりＮ－メチル化されて、Ｎ－メチルで保護されたケトンＦを与える。Ｆへのリチウム化されたＮ－メチルイミダゾールの付加は、カルビノール１ａを与える。カルビノール１ａの塩化チオニルによる処理、それに続く水酸化アンモニウムによる処理は、生成物のアミン１ｂを与える。キラル分離は、所望の鏡像異性体を与える。

【０６０８】

【化１２７】

スキーム 6.



【０６０９】

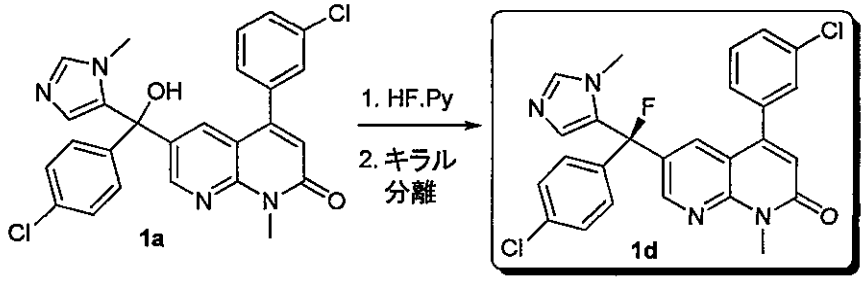
[00424]化合物１ｃ（スキーム６）。カルビノール１ａは、別の方法として、塩化チオニルによる処理により、塩化物１ｃに転換することができる。キラル分離は、所望の鏡像

異性体を与える。

【０６１０】

【化１２８】

スキーム 7.



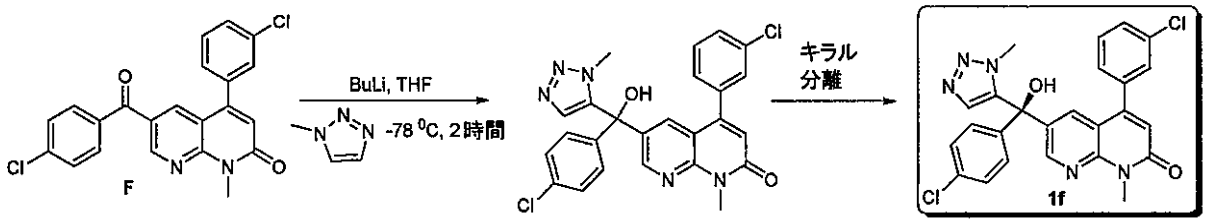
【０６１１】

[00425]化合物１ｄ（スキーム７）。カルビノール１ａは、別の方法として、ＨＦ－ピリジンによる処理により、フッ化物１ｄに転換することができる。キラル分離は、所望の鏡像異性体を与える。

【０６１２】

【化１２９】

スキーム 8.



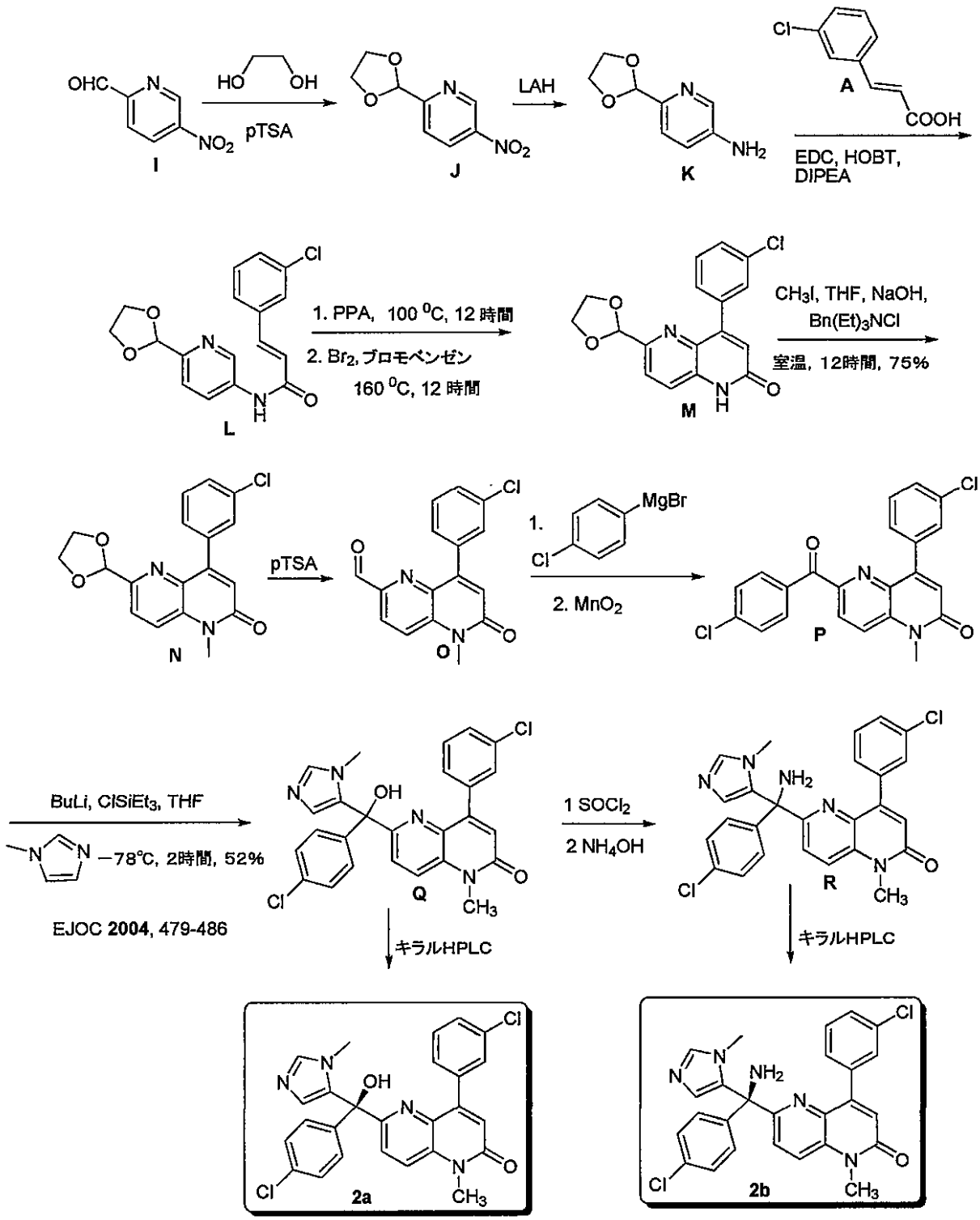
【０６１３】

[00426]化合物１ｆ（スキーム８）。化合物１ｆは、Ｎ－メチルイミダゾールを Ｎ－メチルトリアゾールと交換し、そして先に示したものと同一の様式で進行することによって合成することができる。

【０６１４】

【化１３０】

スキーム 9.



【０６１５】

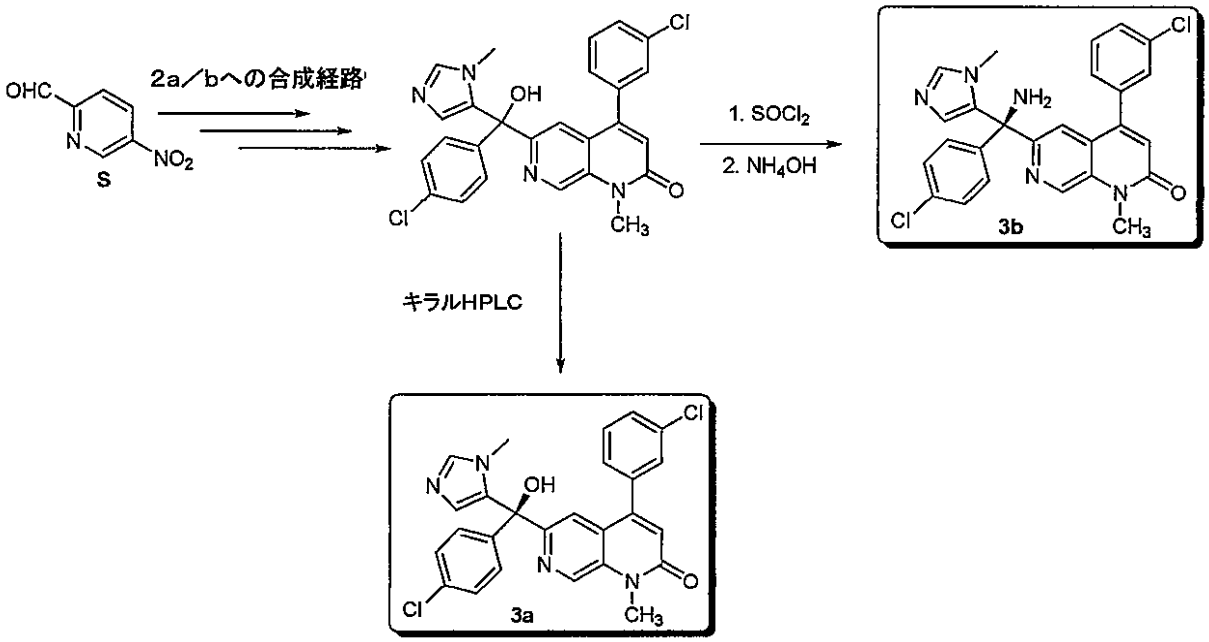
[00427]化合物２ａ／２ｂ（スキーム９）。アルデヒドＩの、酸性条件下のエチレングリコールによる保護は、アセタールＪを与える。Ｊのニトロ置換基の、水素化アルミニウムリチウムによる還元は、アミンＫを与える。Ｋの、塩基性条件下のＥＤＣ及びＨＯＢｔを使用する酸Ａへの付加は、アミドＬを与え、これは、酸への暴露により、細胞内マイケル付加を受ける。臭素によるその後の処理は、アザイソキノリンＭを与える。Ｍのヨウ化メチルによるＮ－メチル化は、アセタールＮを与え、これは、次いでｐＴＳＡを使用して

脱保護されて、アルデヒドＯを与える。Ｏへのグリニャール付加、それに続く得られたアルコールのＭｎＯ$_2$による酸化は、Ｐを与える。Ｐへのリチウム化されたＮ－メチルイミダゾールの付加は、カルビノール２ａを与える。カルビノール２ａの塩化チオニルによる処理、それに続く水酸化アンモニウムによる処理は、生成物アミン２ｂを与える。キラル分離は、所望の鏡像異性体を与える。

【０６１６】

【化１３１】

スキーム 10.



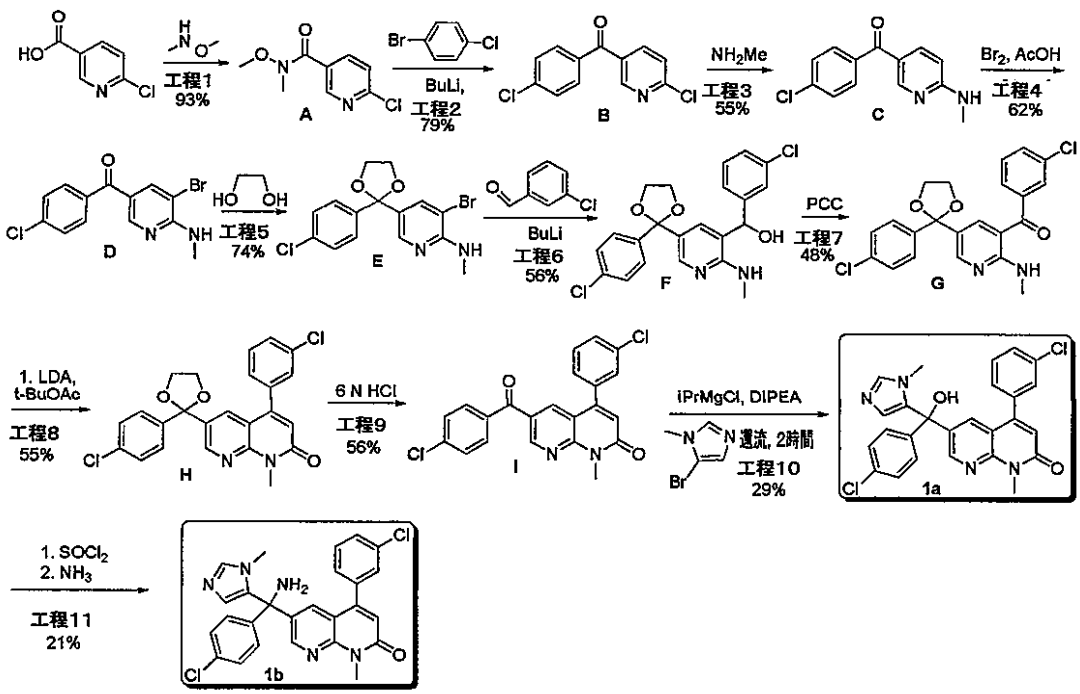
【０６１７】

[00428]化合物３ａ／３ｂ（スキーム１０）。化合物３ａ及び３ｂは、化合物２ａ及び２ｂのために先に示した合成スキームを使用して入手することができる。

【０６１８】

【化１３２】

スキーム 11.



【０６１９】

スキーム５－１１のための実験：

工程－１：６－クロロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルニコチンアミド（Ａ）

[00429]６－クロロニコチン酸（２０ｇ、１２７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（４００ｍＬ）中の溶液に、メトキシメチルアミン塩酸塩（１３．７９ｇ、１４１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２７．１ｇ、１４１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（５．２ｇ、３８．５８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５３．３ｍＬ、３８６ｍｍｏｌ）を、室温で加えた。反応混合物を６０℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして残渣を酢酸エチル（３００ｍＬ）中に溶解した。反応混合物を水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗製の生成物の精製により、２３．６ｇ（９３％）の化合物Ａを、粘性の無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　３．３８（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｓ，３　Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），８．０４（ｄ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：２０１（Ｍ＋１）。

【０６２０】

工程－２：（４－クロロフェニル）（６－クロロピリジン－３－イル）メタノン（Ｂ）

[00430]４－クロロブロモベンゼン（３３．８８ｇ、１７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）中の溶液に、ＢｕＬｉの溶液（１１８ｍＬ、１４２ｍｍｏｌ、ヘキサン中の１．２Ｍ溶液）を－７８℃で加えた。混合物を１時間撹拌し、そしてこれに化合物Ａ（２３．６ｇ、１１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中の溶液を滴下により加えた。混合物を更に１時間撹拌し、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ溶液でクエンチし、そして酢酸エチル（３００ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、２３．４ｇ（７９％）の化合物Ｂを、明るい黄色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．４３－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．７８（ｄ，２Ｈ），８．０８（ｄ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：２５２（Ｍ＋１）。

【０６２１】

工程－３：（４－クロロフェニル）（６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）メタノン（Ｃ）

[00431]化合物Ｂ（２３．４ｇ、９３．２２ｍｍｏｌ）、メチルアミン（８８ｍＬ、９３２ｍｍｏｌ、エタノール中の３３％溶液）及びEt_3N（３７．５１ｍＬ、２８０ｍＬ）のＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中の混合物を、密封した試験管中で８０℃で３時間加熱した。ＥｔＯＨを減圧下で除去し、そして残渣をＤＣＭ（１５０ｍＬ）中に溶解し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をジエチルエーテルによる摩砕によって精製して、１２．５ｇ（５５％）の化合物Ｃを、オフホワイト色の固体として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ３．０６（ｄ，３Ｈ），５．０２－５．１７（ｂｓ，１Ｈ，ＮＨ），６．４４（ｄ，１Ｈ），７．４３（ｄ，２Ｈ），７．７１（ｄ，２Ｈ），７．９６（ｄ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ ｍ／ｚ：２４７（Ｍ＋１）。

【０６２２】

工程－４：（５－ブロモ－６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）（４－クロロフェニル）メタノン（Ｄ）

[00432]臭素（２．２９ｍＬ、１４．３１ｍｍｏｌ）の酢酸（３０ｍＬ）中の溶液を、化合物Ｃ（１１．０ｇ、４４．７ｍｍｏｌ）の酢酸（８０ｍＬ）中の溶液に、室温で加えた。混合物を１時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$溶液の添加によって中和し、そして酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出した。有機層を１０％のチオ硫酸ナトリウム溶液、水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、９．０ｇ（６２％）の化合物Ｄを、粘性の明るい黄色の油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ３．１４（ｄ，３Ｈ），５．５７－５．７０（ｂｓ，１Ｈ，ＮＨ），７．４７（ｄ，２Ｈ），７．７０（ｄ，２Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ ｍ／ｚ：３２５（Ｍ＋１）。

【０６２３】

工程－５：３－ブロモ－５－（２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジオキサラン－２－イル）－Ｎ－メチルピリジン－２－アミン（Ｅ）

[00433]化合物Ｄ（６．０ｇ、１８．５１ｍｍｏｌ）のトルエン（１２０ｍＬ）中の溶液に、エチレングリコール（１０．４ｍＬ、１８５ｍｍｏｌ）及びＰＴＳＡ（０．９６ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を一晩還流し、水でクエンチし、そして酢酸エチル（１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、５．０ｇ（７４％）の化合物Ｅを、オフホワイト色の固体として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ３．０２（ｄ，３Ｈ），３．９３－４．１７（ｍ，４Ｈ），７．３３（ｄ，２Ｈ），５．０１－５．１６（ｂｓ，１Ｈ，ＮＨ），７．４２（ｄ，２Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ ｍ／ｚ：３６９（Ｍ＋１）。

【０６２４】

工程－６：（３－クロロフェニル）（５－（２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジオキサラン－２－イル）－２－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）メタノール（Ｆ）

[00434]化合物Ｅ（５．０ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中の溶液を、－７８℃に冷却し、そしてこれに、ｎ－ブチルリチウム（１３．６ｍＬ、１３．６ｍｍｏｌ、ヘキサン中の１Ｍ溶液）を、温度を－７０℃より低く維持しながら滴下により加えた。混合物を１０分間撹拌し、塩化トリメチルシリル（２．２８ｍＬ、１３．６ｍｍｏｌ）を－７０℃で滴下により加え、そして３０分間撹拌した。ｎ－ＢｕＬｉ（１３．６ｍＬ、１３．６ｍｍｏｌ、ヘキサン中の１Ｍ溶液）を滴下により加え、－７５℃で１０分間撹拌し、そして３－クロロベンズアルデヒド（２．８４ｍＬ、２０．３２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ中の溶液を加え、１時間撹拌し、飽和NH_4Clでクエンチし、そしてＥｔＯＡｃ（１

０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、４．０ｇの化合物Ｆを、分離不可能な不純物を含有する粘性の明るい黄色の油状物（ＬＣＭＳによって８１％の純度、実際の収量＝３．２４ｇ、５６％）として得た。この物質を更に精製せずに次の工程で使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　２．９２（ｄ，３Ｈ），３．９３－４．１７（ｍ，４Ｈ），５．２３－５．３４（ｂｓ，１Ｈ），５．７１（ｓ，１Ｈ），７．２１－７．３９（ｍ，６Ｈ），７．４０－７．５４（ｍ，４Ｈ），８．１３（ｄ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４３１（Ｍ＋１）。

【０６２５】

工程－７：（３－クロロフェニル）（５－（２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジオキサラン－２－イル）－２－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）メタノール（Ｇ）

[00435]ＰＣＣ（３．９９ｇ、１８．５６ｍｍｏｌ）を、化合物Ｆ（４．０ｇ、９２．８０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８０ｍＬ）中の溶液に加えた。混合物を３時間撹拌し、セライトのパッドを通して濾過し、そして濾液を蒸発した。粗製の生成物をエーテル（５０ｍＬ）中に溶解し、そして濾過して、クロムの不純物を除去した。濾液を蒸発し、そして粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、１．９ｇ（４８％）の化合物Ｇを、粘性の明るい黄色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　３．１３（ｄ，３Ｈ），３．９３－４．１１（ｍ，４Ｈ），７．２８－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．８３－８．９２（ｂｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４２９（Ｍ＋１）。

【０６２６】

工程－８：４－（３－クロロフェニル）－６－（２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジオキサラン－２－イル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（Ｈ）

[00436]ジイソプロピルアミン（４．９８ｍＬ、３５．５１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ中の溶液に、ＢｕＬｉの溶液（２２．１ｍＬ、２６．６３ｍｍｏｌ、ヘキサン中の１．２Ｍ溶液）を、－２０℃で加え、そして得られた混合物を３０分間撹拌した。このＬＤＡの溶液に、ｔＢｕＯＡｃ（３．５９ｍＬ、２６．６３ｍｍｏｌ）を－７８℃で加えた。混合物を３０分間撹拌し、そしてこれに、溶液の化合物Ｇ（１．９ｇ、４４．３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温まで温まらせ、そして一晩撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、そしてＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、１．１ｇ（５５％）の化合物Ｈを、オフホワイト色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　３．８６（ｓ，３Ｈ），４．０１－４．１７（ｍ，４Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），７．２３－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３８－７．５４（ｍ，４Ｈ）．７．８４（ｄ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４５３（Ｍ＋１）。

【０６２７】

工程－９：６－（４－クロロベンゾイル）－４－（３－クロロフェニル）－１－メチル－６，７－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（Ｉ）

[00437]化合物Ｈ（０．６ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）中の溶液に、濃ＨＣｌ（０．６ｍＬ）を０℃で加えた。混合物を７０℃で１．５時間加熱し、そして室温に冷却した。ジオキサンを減圧下で除去した；反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液で中和し、そしてＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、０．３ｇ（５６％）の化合物Ｉを、オフホワイト色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　３．９６（ｓ，３Ｈ），６．７９（ｓ

，１Ｈ），７．３１（ｄ，１Ｈ），７．４１－７．５４（ｍ，５Ｈ），７．７７（ｄ，２Ｈ），８．２４（ｄ，１Ｈ），８．９７（ｄ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４０９（Ｍ＋１）。

【０６２８】

工程－１０：４－（３－クロロフェニル）－６－（（４－クロロフェニル）（ヒドロキシ）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（１ａ）

[00438]５－ブロモ－１－メチルイミダゾール（０．１６ｇ、１．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（５ｍＬ）中の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．３５ｍＬ、２．０６ｍｍｏｌ）及び^{i}ＰｒＭｇＣｌ（０．６６ｍＬ、１．３２ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中の２．０Ｍ）を室温で加えた。反応混合物を１．５時間撹拌し、そしてこれに、化合物Ｈ（０．２ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。混合物を５時間還流し、飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、そしてＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗製の生成物を精製して、７０ｍｇ（２９％）の化合物１ａを、オフホワイト色の固体として得た。０．１ｇの化合物Ｈも更に回収した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　３．４２（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），４．７１－４．８６（ｂｓ，１Ｈ，ＯＨ），６．３１（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄ，１Ｈ），７．２１－７．３３（ｍ，３Ｈ），７．３４－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４９１（Ｍ＋１）；ＨＰＬＣ純度：９８．７％（２２０ｎｍ），９９．３％（２５４ｎｍ）。

【０６２９】

工程－１１：６－（アミノ（４－クロロフェニル）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（３－クロロフェニル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（１ａ）。

【０６３０】

[00439]１ａ（７０ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）を、$SOCl_2$（１ｍＬ）中に溶解し、そして混合物を４０℃で一晩撹拌した。過剰の$SOCl_2$を減圧下で除去した；トルエン（１０ｍＬ）を残渣に加え、そして減圧下で蒸発した。トルエンの添加及び蒸発の過程を更に２回繰り返して、$SOCl_2$の完全な除去を確実にした。このようにして得た粗製のクロロ化合物をＴＨＦ（１ｍＬ）中に溶解し、そしてこれに、メタノール中のアンモニアの溶液（３ｍＬ、３３重量／重量％）を加えた。混合物を１２時間撹拌し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中に取込み、そして水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し、そして蒸発した。粗製の生成物の精製により、１５ｍｇ（２１％）の１ｂを、オフホワイト色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　３．４３（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），７．１１－７．１９（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｄ，２Ｈ），７．３６（ｄ，２Ｈ），７．３８（ｔ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，１Ｈ），８．５９（ｄ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４９０（Ｍ＋１）；ＨＰＬＣ純度：９９．９６％（２２０ｎｍ），９９．９１％（２５４ｎｍ）。

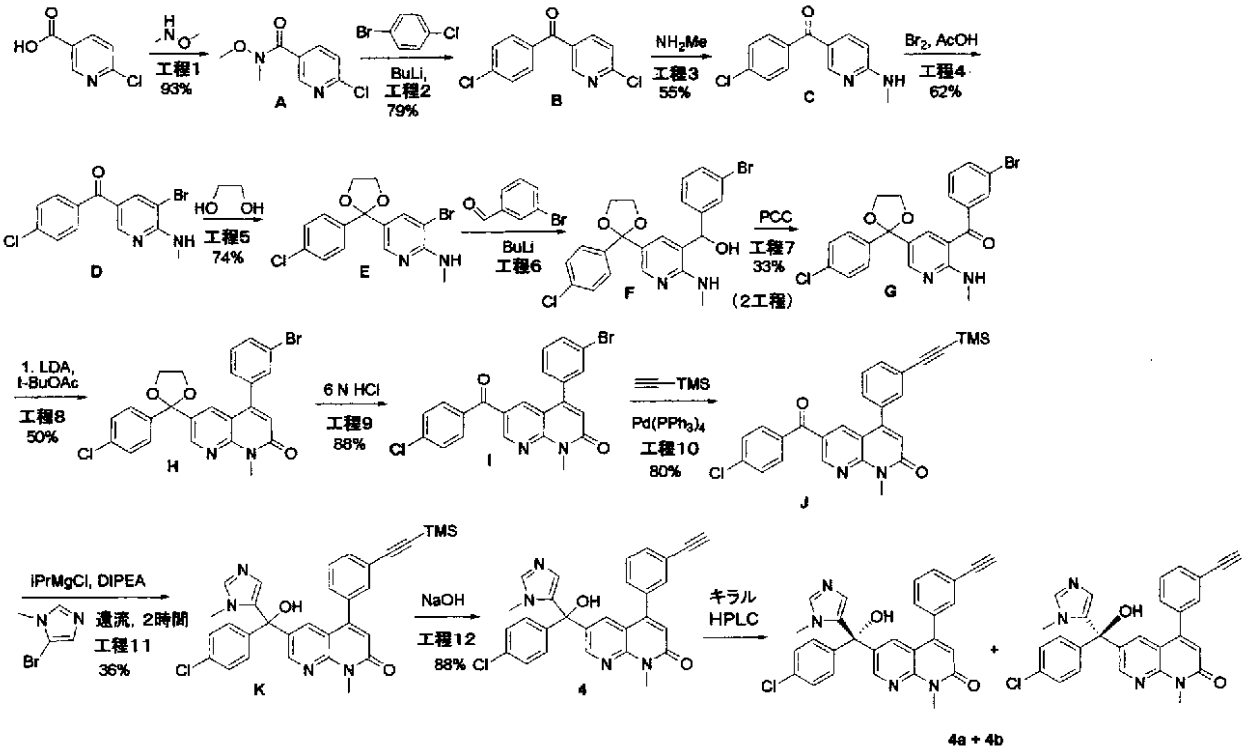
【０６３１】

実施例２　６－（（４－クロロフェニル）（ヒドロキシ）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（３－エチニルフェニル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（４）の合成

一般的注釈

[00440]反応のために使用した全ての溶媒は、ＬＲ試薬級溶媒である。室温（ＲＴ）は、２７－３２℃の範囲の温度を示す。全ての反応は、規定しない限り、ＴＬＣによってモニターした。溶液は、回転蒸発機を使用して減圧下で蒸発した。ＮＭＲは、Ｖａｒｉａｎ４００ＭＨｚで取得した。

【０６３２】
【化１３３】
スキーム 12:



【０６３３】
スキーム１２のための実験。
工程－１：６－クロロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルニコチンアミド（Ａ）
[00441]６－クロロニコチン酸（２０ｇ、１２７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（４００ｍＬ）中の溶液に、メトキシメチルアミン塩酸塩（１３．７９ｇ、１４１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２７．１ｇ、１４１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（５．２ｇ、３８．５８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５３．３ｍＬ、３８６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして残渣を酢酸エチル（３００ｍＬ）中に溶解した。反応混合物を水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗製の生成物の精製により、２３．６ｇ（９３％）の化合物Ａを、粘性の無色の油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　３．３８（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），８．０４（ｄ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：２０１（Ｍ＋１）。
【０６３４】
工程－２：（４－クロロフェニル）（６－クロロピリジン－３－イル）メタノン（Ｂ）
[00442]４－クロロブロモベンゼン（３３．８８ｇ、１７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）中の溶液に、ＢｕＬｉの溶液（１１８ｍＬ、１４２ｍｍｏｌ、ヘキサン中の１．２Ｍ）を－７８℃で加えた。混合物を１時間撹拌し、そしてこれに、化合物Ａ（２３．６ｇ、１１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中の溶液を滴下により加えた。混合物を更に１時間撹拌し、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ溶液でクエンチし、そして酢酸エチル（３００ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、２３．４ｇ（７９％）の化合物Ｂを、明るい黄色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．４３－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．７８（ｄ，２Ｈ），８．０８（ｄ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ

：２５２（Ｍ＋１）。
【０６３５】
工程－３：（４－クロロフェニル）（６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）メタノン（Ｃ）
[00443]化合物Ｂ（２３．４ｇ、９３．２２ｍｍｏｌ）、メチルアミン（８８ｍＬ、９３２ｍｍｏｌ、エタノール中の３３％溶液）及びEt_3N（３７．５１ｍＬ、２８０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中の混合物を、密封した試験管中で８０℃で３時間加熱した。ＥｔＯＨを減圧下で除去し、そして残渣をＤＣＭ（１５０ｍＬ）中に溶解し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をジエチルエーテルによる摩砕によって精製して、１２．５ｇ（５５％）の化合物Ｃを、オフホワイト色の固体として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ３．０６（ｄ，３Ｈ），５．０２－５．１７（ｂｓ，１Ｈ，ＮＨ），６．４４（ｄ，１Ｈ），７．４３（ｄ，２Ｈ），７．７１（ｄ，２Ｈ），７．９６（ｄ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ ｍ／ｚ：２４７（Ｍ＋１）。
【０６３６】
工程－４：（５－ブロモ－６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）（４－クロロフェニル）メタノン（Ｄ）
[00444] 臭素（２．２９ｍＬ、４４．７０ｍｍｏｌ）の酢酸（３０ｍＬ）中の溶液を、化合物Ｃ（１１．０ｇ、４４．７ｍｍｏｌ）の酢酸（８０ｍＬ）中の溶液に、室温で加えた。混合物を１時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$溶液の添加によって中和し、そして酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出した。有機層を１０％のチオ硫酸ナトリウム溶液、水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、９．０ｇ（６２％）の化合物Ｄを、粘性の明るい黄色の油状物として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ３．１４（ｄ，３Ｈ），５．５７－５．７０（ｂｓ，１Ｈ，ＮＨ），７．４７（ｄ，２Ｈ），７．７０（ｄ，２Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ ｍ／ｚ：３２５（Ｍ＋１）。
【０６３７】
工程－５：３－ブロモ－５－（２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジオキサラン－２－イル）－Ｎ－メチルピリジン－２－アミン（Ｅ）
[00445]化合物Ｄ（６．０ｇ、１８．５１ｍｍｏｌ）のトルエン（１２０ｍＬ）中の溶液に、エチレングリコール（１０．４ｍＬ、１８５ｍｍｏｌ）及びＰＴＳＡ（０．９６ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を一晩還流し、水でクエンチし、そして酢酸エチル（１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、５．０ｇ（７４％）の化合物Ｅを、オフホワイト色の固体として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ３．０２（ｄ，３Ｈ），３．９３－４．１７（ｍ，４Ｈ），７．３３（ｄ，２Ｈ），５．０１－５．１６（ｂｓ，１Ｈ，ＮＨ），７．４２（ｄ，２Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ ｍ／ｚ：３６９（Ｍ＋１）。
【０６３８】
工程－６：（３－ブロモフェニル）（５－（２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）メタノール（Ｆ）
[00446]化合物Ｅ（２０．０ｇ、５４．２０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４５０ｍＬ）中の溶液を、－７８℃に冷却し、そしてこれに、ｎ－ブチルリチウム（５４．２ｍＬ、５４．２ｍｍｏｌ、ヘキサン中の１．０Ｍ溶液）を、温度を－７０℃より低く維持しながら滴下により加えた。混合物を１０分間撹拌し、塩化トリメチルシリル（９．１３ｍＬ、５４．２０ｍｍｏｌ）を－７０℃で滴下により加え、そして３０分間撹拌した。ｎ－ＢｕＬｉ（５４．２ｍＬ、５４．２ｍｍｏｌ、ヘキサン中の１．０Ｍ溶液）を滴下により加え、－７５

℃で１０分間撹拌し、そして３－ブロモベンズアルデヒド（１０．０５ｍＬ、８１．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の溶液を加え、１時間撹拌し、飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、そしてＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、２０ｇの化合物Ｆを、分離不可能な不純物を含有する粘性の明るい黄色の油状物（ＬＣＭＳによって５９％の純度）として得た。この物質を更に精製せずに次の工程で使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　２．８７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），３．９２－４．０９（ｍ，４Ｈ），５．６５（ｓ，１Ｈ），７．１４－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．３３（ｍ，３Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．５２（ｍ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４７５（Ｍ＋１）。

【０６３９】

工程－７：（３－ブロモフェニル）（５－（２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）メタノン（Ｇ）

[00447]ＰＣＣ（１３．６１ｇ、６３．２８ｍｍｏｌ）を、化合物Ｆ（２０ｇ、４２．１９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４００ｍＬ）中の溶液に加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィーによって精製して、８．５ｇ（３３％、２工程）の化合物Ｇを得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　３．１１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ），３．９５－４．１２（ｍ，４Ｈ），７．２８－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．３８－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４７３（Ｍ＋１）。

【０６４０】

工程－８：４－（３－ブロモフェニル）－６－（２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジオキソラン－２－イル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（Ｈ）

[00448]ジイソプロピルアミン（１８．９３ｍＬ、１３４．９６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ中の溶液に、ｎＢｕＬｉの溶液（１２６ｍＬ、１０１．２２ｍｍｏｌ、ヘキサン中の０．８Ｍ溶液）を、－２０℃で加え、そして得られた混合物を３０分間撹拌した。このＬＤＡの溶液に、ｔＢｕＯＡｃ（１３．６５ｍＬ、１０１．２２ｍｍｏｌ）を－７８℃で加えた。混合物を３０分間撹拌し、そしてこれに、溶液の化合物Ｇ（８．０ｇ、１６．８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温まで温まらせ、そして一晩撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、そしてＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、４．２ｇ（５０％）の化合物Ｈを、オフホワイト色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　３．８６（ｓ，３Ｈ），４．０４－４．１５（ｍ，４Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．３７－７．４５（ｍ，３Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４９７（Ｍ＋１）。

【０６４１】

工程－９：４－（３－ブロモフェニル）－６－（４－クロロベンゾイル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（Ｉ）

[00449]化合物Ｈ（０．４ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中の溶液に、６ＮのＨＣｌ（０．５ｍＬ）を０℃で加えた。混合物を７０℃で１．５時間加熱し、そして室温に冷却した。ジオキサンを減圧下で除去し；反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液で中和し、そしてＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、

濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、０．３２ｇ（８８％）の化合物Ｉを、オフホワイト色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　３．９２（ｓ，３Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２　Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），９．００（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４５３（Ｍ＋１）。

【０６４２】

工程－１０：６－（４－クロロベンゾイル）－１－メチル－４－（３－（（トリメチルシリル）エチニル）フェニル）－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（Ｊ）

[00450]化合物Ｉ（１ｇ、２．２１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中の溶液に、ＴＥＡ（４ｍＬ）を、続いて（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$Ｐｄ（０．２５ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（４２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をＮ$_{2}$を使用して３０分間脱ガスし、そしてＴＭＳ－アセチレン（０．９２ｇ、６．６４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をマイクロ波オーブンで６０℃で３０分間加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で希釈し、そしてセライトのパッドを通した。濾液を濃縮した。粗製の生成物の精製により、８２５ｍｇ（８０％）の化合物Ｊを得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　０．２７（ｓ，９Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），９．０１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４７１（Ｍ＋１）。

【０６４３】

工程－１１：６－（（４－クロロフェニル）（ヒドロキシ）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－１－メチル－４－（３－（（トリメチルシリル）エチニル）フェニル）－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（Ｋ）

[00451]５－ブロモ－１－メチルイミダゾール（０．６８ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．７７ｍＬ、４．４７ｍｍｏｌ）及び^{i}ＰｒＭｇＣｌ（２．１３ｍＬ、４．２６ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中の２．０Ｍ）を１０℃で加えた。反応混合物を１．５時間撹拌し、そしてこれに、化合物Ｊ（０．５ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ中の溶液を加えた。反応混合物を２時間還流し、そして飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ溶液でクエンチした。生成物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮して、粗製物ｃを得た。粗製の生成物の精製により、２１０ｍｇ（３６％）の化合物Ｋを得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　０．２７（ｓ，９Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．３０－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：５５３（Ｍ＋１）。

【０６４４】

工程－１２：６－（（４－クロロフェニル）（ヒドロキシ）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（３－エチニルフェニル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（４）

[00452]化合物Ｋ（２１０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の溶液に、２ＮのＮａＯＨ溶液（２．５ｍＬ）を加え、そして混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物をクエン酸を使用して中和し、そして次いでＮａＨＣＯ$_{3}$溶液を使用して塩基性化した。生成物をＤＣＭ中に抽出し、そして水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し、濾

過し、そして濃縮して、化合物４（０．１６ｇ、８８％）を純粋な形態で得た。ラセミの物質を、分離用キラルＨＰＬＣ、２５０ｍｍ×４．６ｍｍ×５ｕｍのＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈを使用し、８０／２０のヘキサン／イソプロパノールで溶出して分割して、４８ｍｇの４ａ及び５２ｍｇの４ｂを得た。

４ａに対するデータ：

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　３．１６（ｓ，１Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），４．０３－４．０９（ｂｓ，１Ｈ），６．２９（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．２９－７．３８（ｍ，４Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４８１（Ｍ＋１）；ＨＰＬＣ純度：９８．２１％（２２０ｎｍ），９８．２１％（２５４ｎｍ）；キラルＨＰＬＣ：１００％（２２０ｎｍ）；保持時間５－６分。

４ｂに対するデータ：

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　３．１６（ｓ，１Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），４．０２－４．０９（ｂｓ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），７．２３－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．４０（ｍ，４Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４８１（Ｍ＋１）；ＨＰＬＣ純度：９８．５９％（２２０ｎｍ），９８．５６％（２５４ｎｍ）；キラルＨＰＬＣ：１００％（２２０ｎｍ）；保持時間７－８分。

【０６４５】

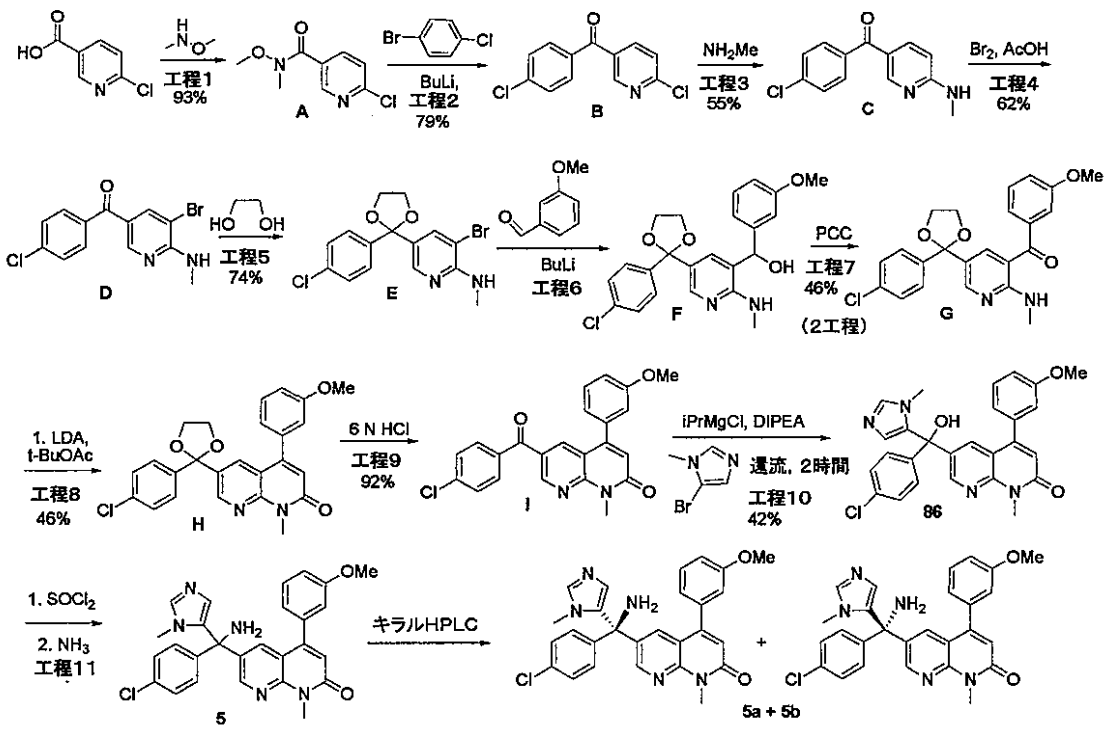
実施例３　６－（アミノ（４－クロロフェニル）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（３－メトキシフェニル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（５）の合成

一般的注釈

[00453]反応のために使用した全ての溶媒は、ＬＲ試薬級溶媒である。室温（ＲＴ）は、２７－３２℃の範囲の温度を示す。全ての反応は、規定しない限り、ＴＬＣによってモニターした。溶液は、回転蒸発機を使用して減圧下で蒸発した。ＮＭＲは、Ｖａｒｉａｎ　４００ＭＨｚで取得した。

【０６４６】

【化１３４】
スキーム 13:



【０６４７】
スキーム１３のための実験。
工程－１：６－クロロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルニコチンアミド（Ａ）
[00454]６－クロロニコチン酸（２０ｇ、１２７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（４００ｍＬ）中の溶液に、メトキシメチルアミン塩酸塩（１３．７９ｇ、１４１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２７．１ｇ、１４１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（５．２ｇ、３８．５８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５３．３ｍＬ、３８６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして残渣を酢酸エチル（３００ｍＬ）中に溶解した。反応混合物を水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗製の生成物の精製により、２３．６ｇ（９３％）の化合物Ａを、粘性の無色の油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　３．３８（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），８．０４（ｄ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：２０１（Ｍ＋１）。
【０６４８】
工程－２：（４－クロロフェニル）（６－クロロピリジン－３－イル）メタノン（Ｂ）
[00455]４－クロロブロモベンゼン（３３．８８ｇ、１７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）中の溶液に、ＢｕＬｉの溶液（１１８ｍＬ、１４２ｍｍｏｌ、ヘキサン中の１．２Ｍ）を－７８℃で加えた。混合物を１時間撹拌し、そしてこれに、化合物Ａ（２３．６ｇ、１１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中の溶液を滴下により加えた。混合物を更に１時間撹拌し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液でクエンチし、そして酢酸エチル（３００ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、２３．４ｇ（７９％）の化合物Ｂを、明るい黄色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　７．４３－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．７８（ｄ，２Ｈ），８．０８（ｄ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：２５２（Ｍ＋１）。

【０６４９】
工程－３：（４－クロロフェニル）（６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）メタノン（Ｃ）
[00456]化合物Ｂ（２３．４ｇ、９３．２２ｍｍｏｌ）、メチルアミン（８８ｍＬ、９３２ｍｍｏｌ、エタノール中の３３％溶液）及びＥｔ$_3$Ｎ（３７．５１ｍＬ、２８０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中の混合物を、密封した試験管中で８０℃で３時間加熱した。ＥｔＯＨを減圧下で除去し、そして残渣をＤＣＭ（１５０ｍＬ）中に溶解し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をジエチルエーテルによる摩砕によって精製して、１２．５ｇ（５５％）の化合物Ｃを、オフホワイト色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　３．０６（ｄ，３Ｈ），５．０２－５．１７（ｂｓ，１Ｈ，ＮＨ），６．４４（ｄ，１Ｈ），７．４３（ｄ，２Ｈ），７．７１（ｄ，２Ｈ），７．９６（ｄ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：２４７（Ｍ＋１）。
【０６５０】
工程－４：（５－ブロモ－６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）（４－クロロフェニル）メタノン（Ｄ）
[00457] 臭素（２．２９ｍＬ、４４．７０ｍｍｏｌ）の酢酸（３０ｍＬ）中の溶液を、化合物Ｃ（１１．０ｇ、４４．７ｍｍｏｌ）の酢酸（８０ｍＬ）中の溶液に、室温で加えた。混合物を１時間撹拌し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液の添加によって中和し、そして酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出した。有機層を１０％のチオ硫酸ナトリウム溶液、水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、９．０ｇ（６２％）の化合物Ｄを、粘性の明るい黄色の油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　３．１４（ｄ，３Ｈ），５．５７－５．７０（ｂｓ，１Ｈ，ＮＨ），７．４７（ｄ，２Ｈ），７．７０（ｄ，２Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：３２５（Ｍ＋１）。
【０６５１】
工程－５：３－ブロモ－５－（２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジオキサラン－２－イル）－Ｎ－メチルピリジン－２－アミン（Ｅ）
[00458]化合物Ｄ（６．０ｇ、１８．５１ｍｍｏｌ）のトルエン（１２０ｍＬ）中の溶液に、エチレングリコール（１０．４ｍＬ、１８５ｍｍｏｌ）及びＰＴＳＡ（０．９６ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を一晩還流し、水でクエンチし、そして酢酸エチル（１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、５．０ｇ（７４％）の化合物Ｅを、オフホワイト色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　３．０２（ｄ，３Ｈ），３．９３－４．１７（ｍ，４Ｈ），７．３３（ｄ，２Ｈ），５．０１－５．１６（ｂｓ，１Ｈ，ＮＨ），７．４２（ｄ，２Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：３６９（Ｍ＋１）。
【０６５２】
工程－６：（５－（２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）（３－メトキシフェニル）メタノール（Ｆ）
[00459]化合物Ｅ（３０．０ｇ、８１．３０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６００ｍＬ）中の溶液を、－７８℃に冷却し、そしてこれに、ｎ－ブチルリチウム（１６２．６ｍＬ、１６２．６ｍｍｏｌ、ヘキサン中の１．０Ｍ溶液）を、温度を－７０℃より低く維持しながら滴下により加えた。混合物を１０分間撹拌し、そして塩化トリメチルシリル（１３．７ｍＬ、８１．３０ｍｍｏｌ）を－７０℃で滴下により加えた。反応混合物を３０分間撹拌した。ｎ－ＢｕＬｉ（１６２．６ｍＬ、１６２．６ｍｍｏｌ、ヘキサン中の１．０Ｍ溶液）を

滴下により加え、そして反応混合物を１０分間－７５℃で撹拌した。３－メトキシベンズアルデヒド（１５．０７ｍＬ、１２１．９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の溶液を加え、そして１時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、そしてＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、２８ｇの化合物Ｆを、分離不可能な不純物を含有する粘性の明るい黄色の油状物（ＬＣＭＳによって６４％の純度）として得た。この物質を更に精製せずに次の工程で使用した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　２．８６（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），２．８９（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，３Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．９２－４．０７（ｍ，４Ｈ），５．３０－５．３４（ｂｓ，１Ｈ，ＯＨ），５．６５（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．３６－７．４３（ｍ，３Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４２７（Ｍ＋１）。

【０６５３】

工程－７　（５－（２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）（３－メトキシフェニル）メタノン（Ｇ）

[00460]ＰＣＣ（２１．１９ｇ、９８．５８ｍｍｏｌ）を、化合物Ｆ（２８ｇ、６５．７２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５５０ｍＬ）中の溶液に加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィーによって精製して、１６ｇ（４６％、２工程）の化合物Ｇを得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　３．１１（ｄ，Ｊ＝４．８４Ｈｚ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．９６－４．０８（ｍ，４Ｈ），６．９６－７．０９（ｍ，３Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４２５（Ｍ＋１）。

【０６５４】

工程－８：６－（２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジオキソラン－２－イル）－４－（３－メトキシフェニル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（Ｈ）

[00461]ジイソプロピルアミン（１．３２ｍＬ、９．４３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ中の溶液に、ＢｕＬｉの溶液（７．８６ｍＬ、７．０８ｍｍｏｌ、ヘキサン中の０．９Ｍ溶液）を－２０℃で加え、そして得られた混合物を３０分間撹拌した。このＬＤＡの溶液に、ｔＢｕＯＡｃ（０．９５ｍＬ、７．０８ｍｍｏｌ）を－７８℃で加えた。混合物を３０分間撹拌し、そしてこれに、溶液の化合物Ｇ（５００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温まで温まらせ、そして一晩撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、そしてＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、０．３ｇ（５７％）の化合物Ｈを、オフホワイト色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　３．８２（ｓ，３Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），４．０１－４．１４（ｍ，４Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝８，２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３９－７．４７（ｍ，４Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４４９（Ｍ＋１）。

【０６５５】

工程－９：６－（４－クロロベンゾイル）－４－（３－メトキシフェニル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（Ｉ）

[00462]化合物Ｈ（０．３ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中の溶液に、６ＮのHCl（０．５ｍＬ）を０℃で加えた。混合物を７０℃で１．５時間加熱し、そして室温に冷却した。ジオキサンを減圧下で除去し；反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液で中和し、そしてＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、

濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、０．２５ｇ（９２％）の化合物Ｉを、オフホワイト色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　３．８６（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．９７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４０５（Ｍ＋１）。

【０６５６】

工程－１０：６－（（４－クロロフェニル）（ヒドロキシ）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（３－メトキシフェニル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（６）

[00463]５－ブロモ－１－メチルイミダゾール（３９０ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（５ｍＬ）中の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．８９ｍＬ、５．１８ｍｍｏｌ）及び^{i}ＰｒＭｇＣｌ（１．２２ｍＬ、２．４４ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中の２．０Ｍ）を室温で加えた。反応混合物を１．５時間撹拌し、そしてこれに、化合物Ｉ（０．２５ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ中の溶液を加えた。混合物を５時間還流した。反応物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ溶液でクエンチし、そして生成物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗製の生成物のカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ中の７ＮのＮＨ$_{3}$、９８：２）による精製により、化合物６（３．１ｇ、４２％）を、褐色の固体として得た。３５０ｍｇのラセミ化合物６を、キラル分離用ＨＰＬＣを使用して分割して、６４ｍｇの６ａ及び５２ｍｇの６ｂを得た。

６ａのためのデータ：

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　３．３９（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），４．４４－４．５３（ｂｓ，１Ｈ，ＯＨ），６．３１（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．３０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４８７（Ｍ＋１）；ＨＰＬＣ純度：９９．５％（２２０ｎｍ），９８．５％（２５４ｎｍ）；キラルＨＰＬＣ：９９．６％（２２０ｎｍ）．

６ｂのためのデータ：

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　３．９０（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），４．３６－４．４６（ｂｓ，１Ｈ，ＯＨ），６．３２（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．２９－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：（Ｍ＋１）；ＨＰＬＣ純度：９９．２％（２２０ｎｍ），９８．７％（２５４ｎｍ）；キラルＨＰＬＣ：９６．８％（２２０ｎｍ）。

【０６５７】

工程－１１：６（Ｒ）－（アミノ（４－クロロフェニル）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（３－メトキシフェニル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン及び６（Ｓ）－（アミノ（４－クロロフェニル）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（３－メトキシフェニル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（５）。

【０６５８】

[00464]化合物６（０．７５ｇ、１．５４ｍｍｏｌ、ラセミ）のＳＯＣｌ$_{2}$（１０ｍＬ）中の溶液を、室温で３時間撹拌した。完全な転換後、反応混合物を濃縮し、そしてＮＨ$_{3}$の溶液（２０ｍＬ、ＭｅＯＨ中の７Ｎ）を加えた。反応混合物を１６時間撹拌し、そして減圧下で濃縮して、粗製の生成物を得た。ＤＣＭ（５０ｍＬ）を残渣に加え、そして水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥し、そして濃縮して、粗製の生成物を得た。カラ

ムクロマトグラフィーを使用する精製により、４５０ｍｇの不純な化合物５を得た。分離用ＨＰＬＣを使用した更なる精製、それに続くヘキサン／エタノールで溶出する２５０ｍｍ×４．６ｍｍ×５ｕｍのＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈカラムを使用した分割により、１００ｍｇの５ａ及び５０ｍｇの５ｂを得た。

５ａのためのデータ：

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　３．６７（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．７８－６．８２（ｍ，２Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４８６（Ｍ＋１）；ＨＰＬＣ純度：９３．９％（２２０ｎｍ），９６．０％（２５４ｎｍ）；キラルＨＰＬＣ：９８．２％（２２０ｎｍ）；保持時間８－９分。

５ｂのためのデータ：

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　３．４２（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），６．３５（ｓ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．７７－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４８６（Ｍ＋１）；ＨＰＬＣ純度：９８．３％（２２０ｎｍ），９９．０％（２５４ｎｍ）；キラルＨＰＬＣ：９５．９％（２２０ｎｍ）；保持時間１３－１４分。

【０６５９】

実施例４　６－（（４－クロロフェニル）（ヒドロキシ）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（３－メトキシフェニル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（６）の合成

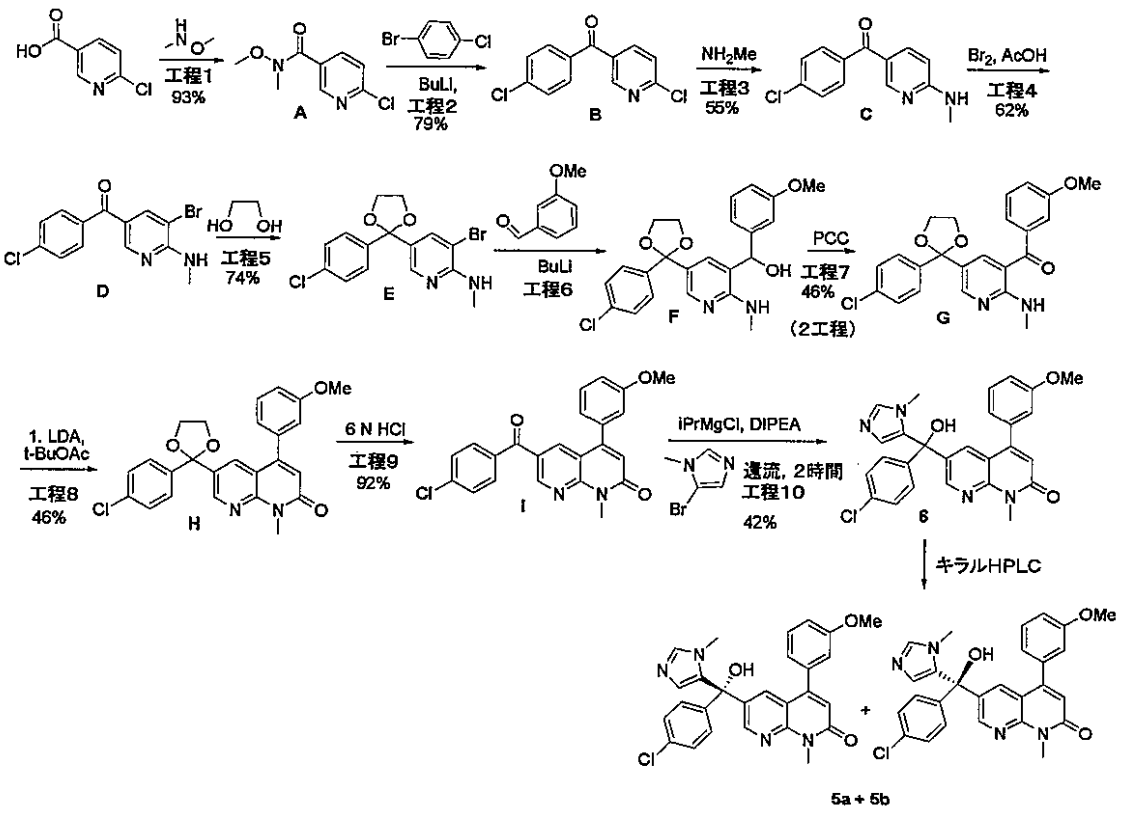
一般的注釈

[00465]反応のために使用した全ての溶媒は、ＬＲ試薬級溶媒である。室温（ＲＴ）は、２７－３２℃の範囲の温度を示す。全ての反応は、規定しない限り、ＴＬＣによってモニターした。溶液は、回転蒸発機を使用して減圧下で蒸発した。ＮＭＲは、Ｖａｒｉａｎ　４００ＭＨｚで取得した。

【０６６０】

【化１３５】

スキーム 14:



【０６６１】

スキーム１４のための実験：

工程－１：６－クロロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルニコチンアミド（Ａ）

[00466]６－クロロニコチン酸（２０ｇ、１２７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（４００ｍＬ）中の溶液に、メトキシメチルアミン塩酸塩（１３．７９ｇ、１４１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２７．１ｇ、１４１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（５．２ｇ、３８．５８ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（５３．３ｍＬ、３８６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして残渣を酢酸エチル（３００ｍＬ）中に溶解した。反応混合物を水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗製の生成物の精製により、２３．６ｇ（９３％）の化合物Ａを、粘性の無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　３．３８（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ），８．０４（ｄ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：２０１（Ｍ＋１）。

【０６６２】

工程－２：（４－クロロフェニル）（６－クロロピリジン－３－イル）メタノン（Ｂ）

[00467]４－クロロブロモベンゼン（３３．８８ｇ、１７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）中の溶液に、ＢｕＬｉの溶液（１１８ｍＬ、１４２ｍｍｏｌ、ヘキサン中の１．２Ｍ）を－７８℃で加えた。混合物を１時間撹拌し、そしてこれに、化合物Ａ（２３．６ｇ、１１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中の溶液を滴下により加えた。混合物を更に１時間撹拌し、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ溶液でクエンチし、そして酢酸エチル（３００ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、２３．４ｇ（７９％）の化合物Ｂを、明るい黄色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．４３－７．５８（ｍ，３Ｈ），７

．７８（ｄ，２Ｈ），８．０８（ｄ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：２５２（Ｍ＋１）。

【０６６３】

工程－３：（４－クロロフェニル）（６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）メタノン（Ｃ）

[00468]化合物Ｂ（２３．４ｇ、９３．２２ｍｍｏｌ）、メチルアミン（８８ｍＬ、９３２ｍｍｏｌ、エタノール中の３３％溶液）及びEt_3N（３７．５１ｍＬ、２８０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中の混合物を、密封した試験管中で８０℃で３時間加熱した。ＥｔＯＨを減圧下で除去し、そして残渣をＤＣＭ（１５０ｍＬ）中に溶解し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をジエチルエーテルによる摩砕によって精製して、１２．５ｇ（５５％）の化合物Ｃを、オフホワイト色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　３．０６（ｄ，３Ｈ），５．０２－５．１７（ｂｓ，１Ｈ，ＮＨ），６．４４（ｄ，１Ｈ），７．４３（ｄ，２Ｈ），７．７１（ｄ，２Ｈ），７．９６（ｄ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：２４７（Ｍ＋１）。

【０６６４】

工程－４：（５－ブロモ－６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）（４－クロロフェニル）メタノン（Ｄ）

[00469] 臭素（２．２９ｍＬ、４４．７０ｍｍｏｌ）の酢酸（３０ｍＬ）中の溶液を、化合物Ｃ（１１．０ｇ、４４．７ｍｍｏｌ）の酢酸（８０ｍＬ）中の溶液に、室温で加えた。混合物を１時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$溶液の添加によって中和し、そして酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出した。有機層を１０％のチオ硫酸ナトリウム溶液、水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、９．０ｇ（６２％）の化合物Ｄを、粘性の明るい黄色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　３．１４（ｄ，３Ｈ），５．５７－５．７０（ｂｓ，１Ｈ，ＮＨ），７．４７（ｄ，２Ｈ），７．７０（ｄ，２Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：３２５（Ｍ＋１）。

【０６６５】

工程－５：３－ブロモ－５－（２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジオキサラン－２－イル）－Ｎ－メチルピリジン－２－アミン（Ｅ）

[00470]化合物Ｄ（６．０ｇ、１８．５１ｍｍｏｌ）のトルエン（１２０ｍＬ）中の溶液に、エチレングリコール（１０．４ｍＬ、１８５ｍｍｏｌ）及びＰＴＳＡ（０．９６ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を一晩還流し、水でクエンチし、そして酢酸エチル（１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、５．０ｇ（７４％）の化合物Ｅを、オフホワイト色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　３．０２（ｄ，３Ｈ），３．９３－４．１７（ｍ，４Ｈ），７．３３（ｄ，２Ｈ），５．０１－５．１６（ｂｓ，１Ｈ，ＮＨ），７．４２（ｄ，２Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：３６９（Ｍ＋１）。

【０６６６】

工程－６：（５－（２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）（３－メトキシフェニル）メタノール（Ｆ）

[00471]化合物Ｅ（３０．０ｇ、８１．３０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６００ｍＬ）中の溶液を、－７８℃に冷却し、そしてこれに、ｎ－ブチルリチウム（１６２．６ｍＬ、１６２．６ｍｍｏｌ、ヘキサン中の１．０Ｍ溶液）を、温度を－７０℃より低く維持しながら滴

下により加えた。混合物を１０分間撹拌し、塩化トリメチルシリル（１３．７ｍＬ、８１．３０ｍｍｏｌ）を－７０℃で滴下により加え、そして３０分間撹拌した。ｎ－ＢｕＬｉ（１６２．６ｍＬ、１６２．６０ｍｍｏｌ、ヘキサン中の１．０Ｍ溶液）を滴下により加え、１０分間－７５℃で撹拌し、そして３－メトキシベンズアルデヒド（１５．０７ｍＬ、１２１．９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の溶液を加え、１時間撹拌し、飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、そしてＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、２８ｇの化合物Ｆを、分離不可能な不純物を含有する粘性の明るい黄色の油状物（ＬＣＭＳによって６４％の純度）として得た。この物質を更に精製せずに次の工程で使用した。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ２．８６（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），２．８９（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，３Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．９２－４．０７（ｍ，４Ｈ），５．３０－５．３４（ｂｓ，１Ｈ，ＯＨ），５．６５（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．３６－７．４３（ｍ，３Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ ｍ／ｚ：４２７（Ｍ＋１）。

【０６６７】

工程－７：（５－（２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジオキソラン－２－イル）－２－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）（３－メトキシフェニル）メタノン（Ｇ）

[00472]ＰＣＣ（２１．１９ｇ、９８．５８ｍｍｏｌ）を、化合物Ｆ（２８ｇ、６５．７２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５５０ｍＬ）中の溶液に加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィーによって精製して、１６ｇ（４６％、２工程）の化合物Ｇを得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ３．１１（ｄ，Ｊ＝４．８４Ｈｚ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．９６－４．０８（ｍ，４Ｈ），６．９６－７．０９（ｍ，３Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ ｍ／ｚ：４２５（Ｍ＋１）。

【０６６８】

工程－８：６－（２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジオキソラン－２－イル）－４－（３－メトキシフェニル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（Ｈ）

[00473]ジイソプロピルアミン（１．３２ｍＬ、９．４３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ中の溶液に、ＢｕＬｉの溶液（７．８６ｍＬ、７．０８ｍｍｏｌ、ヘキサン中の０．９Ｍ溶液）を、－２０℃で加え、そして得られた混合物を３０分間撹拌した。このＬＤＡの溶液に、ｔＢｕＯＡｃ（０．９５ｍＬ、７．０８ｍｍｏｌ）を－７８℃で加えた。混合物を３０分間撹拌し、そしてこれに、溶液の化合物Ｇ（５００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温まで温まらせ、そして一晩撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、そしてＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、そして蒸発した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、０．３ｇ（５７％）の化合物Ｈを、オフホワイト色の固体として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ３．８２（ｓ，３Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），４．０１－４．１４（ｍ，４Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｔ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝８，２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３９－７．４７（ｍ，４Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ ｍ／ｚ：４４９（Ｍ＋１）。

【０６６９】

工程－９：６－（４－クロロベンゾイル）－４－（３－メトキシフェニル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（Ｉ）

[00474]化合物Ｈ（０．３ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中の溶液に

、６NのＨＣｌ（０．５ｍＬ）を０℃で加えた。混合物を７０℃で１．５時間加熱し、そして室温に冷却した。ジオキサンを減圧下で除去し；反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液で中和し、そしてＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、０．２５ｇ（９２％）の化合物Ｉを、オフホワイト色の固体として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ３．８６（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．９７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ ｍ／ｚ：４０５（Ｍ＋１）。

【０６７０】

工程－１０：６－（（４－クロロフェニル）（ヒドロキシ）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－４－（３－メトキシフェニル）－１－メチル－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン（６）

[00475]５－ブロモ－１－メチルイミダゾール（３９０ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（５ｍＬ）中の溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．８９ｍＬ、５．１８ｍｍｏｌ）及び^{i}ＰｒＭｇＣｌ（１．２２ｍＬ、２．４４ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中の２．０Ｍ溶液）を室温で加えた。反応混合物を１．５時間撹拌し、そしてこれに、化合物Ｉ（０．２５ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ中の溶液を加えた。混合物を５時間還流した。反応物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、そして生成物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗製の生成物のカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ中の７NのＮＨ$_3$、９８：２）による精製により、化合物６（３．１ｇ、４２％）を、褐色の固体として得た。３５０ｍｇのラセミ化合物６を、９０／１０のヘキサン／エタノールで溶出する２５０ｍｍ×４．６ｍｍ×５ｕｍのＣｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－Ｈを使用して分割して、６４ｍｇの６ａ及び５２ｍｇの６ｂを得た。
６ａのためのデータ：
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ３．３９（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），４．４４－４．５３（ｂｓ，１Ｈ，ＯＨ），６．３１（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．３０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ ｍ／ｚ：４８７（Ｍ＋１）；ＨＰＬＣ純度：９９．５％（２２０ｎｍ），９８．５％（２５４ｎｍ）；キラルＨＰＬＣ：９９．６％（２２０ｎｍ）；保持時間２１－２２分。
６ｂのためのデータ：
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ３．９０（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），４．３６－４．４６（ｂｓ，１Ｈ，ＯＨ），６．３２（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．２９－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ ｍ／ｚ：（Ｍ＋１）；ＨＰＬＣ純度：９９．２％（２２０ｎｍ），９８．７％（２５４ｎｍ）；キラルＨＰＬＣ：９６．８％（２２０ｎｍ）；保持時間２６－２７分。

【０６７１】

実施例５ 脳中のα－シヌクレインレベルの減少

[00476]本発明の化合物は、Ｍａｓｌｉａｈ等（Ｍａｓｌｉａｈ ｅｔ ａｌ．“Ｄｏｐａｍｉｎｅｒｇｉｃ ｌｏｓｓ ａｎｄ ｉｎｃｌｕｓｉｏｎ ｂｏｄｙ ｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｉｎ ａｌｐｈａ－ｓｙｎｕｃｌｅｉｎ ｍｉｃｅ：ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｖｅ ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ”Ｓｃｉｅｎｃ

ｅ ２８７（５４５６）：１２６５－６９，２０００；本明細書中に参考文献として援用される）中に記載されているα－シヌクレイン遺伝子導入系のマウスに投与される。この系のマウスは、皮質、海馬、及び臭球中にα－シヌクレイン神経封入体を有する（Ｍａｓｌｉａｈ ｅｔ ａｌ.“Ｄｏｐａｍｉｎｅｒｇｉｃ ｌｏｓｓ ａｎｄ ｉｎｃｌｕｓｉｏｎ ｂｏｄｙ ｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｉｎ ａｌｐｈａ－ｓｙｎｕｃｌｅｉｎ ｍｉｃｅ：ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｖｅ ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ”Ｓｃｉｅｎｃｅ ２８７（５４５６）：１２６５－６９，２０００；本明細書中に参考文献として援用される）。遺伝子導入マウスに、２０％シクロデキストリン溶液中の化合物又は同体積の単独のベヒクルのいずれかを、一日２回３０又は９０日間経口投与する。幾つかの場合、非遺伝子導入マウスに、更にベヒクルを一日２回３０又は９０日間投与する。処置の終りに、マウスを犠牲にし、そして脳を取出し、そして片側切断する。それぞれの一つの脳半球を４％のパラホルムアルデヒド／ＰＢＳ（ｐＨ７．４）で固定し、冷凍保存（ｃｒｙｏｐｅｒｓｅｒｖｅｄ）し、次いで組織診断のために薄片にする。他の脳半球は、皮質及び海馬を含む四つの脳の領域に細分され、これらは、ホモジナイズされ、そして細胞質ゾル及び膜画分に加工される。

【０６７２】

[00477]遺伝子導入マウスを、化合物で一日１回３０日間処置する。処置されたマウスの封入体の数を、ベヒクル単独を投与された遺伝子導入マウスに対して比較した。皮質及び海馬中のα－シヌクレイン封入体の形成を、ヒトα－シヌクレインに対する抗体で免疫染色することによって探索する。ヒトα－シヌクレインに対する細胞位置を定量する。これらの領域を更に、ユビキチン－免疫反応性封入体に対して、そして銀染色のＣａｍｐｂｅｌｌ－Ｓｗｉｔｚｅｒ法によって分析する。ユビキチンは、レビー小体の構成要素であり、そして本研究に使用された遺伝子導入マウス系中に見出されるα－シヌクレイン封入体中にあることが知られている（Ｍａｓｌｉａｈ ｅｔ ａｌ.“Ｄｏｐａｍｉｎｅｒｇｉｃ ｌｏｓｓ ａｎｄ ｉｎｃｌｕｓｉｏｎ ｂｏｄｙ ｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｉｎ ａｌｐｈａ－ｓｙｎｕｃｌｅｉｎ ｍｉｃｅ：ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｖｅ ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ”Ｓｃｉｅｎｃｅ ２８７（５４５６）：１２６５－６９，２０００；本明細書中に参考文献として援用される）。Ｃａｍｐｂｅｌｌ－Ｓｗｉｔｚｅｒ染色は、レビー小体型封入体の一般的なマーカーである（Ｕｃｈｉｈａｒａ ｅｔ ａｌ.“Ｓｉｌｖｅｒ ｓｔａｉｎｉｎｇｓ ｄｉｓｔｉｎｇｕｉｓｈ Ｌｅｗｙ ｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ ｇｌｉａｌ ｃｙｔｏｐｌａｓｍｉｃ ｉｎｃｌｕｓｉｏｎｓ：ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ ｂｅｔｗｅｅｎ Ｇａｌｌｙａｓ－Ｂｒａａｋ ａｎｄ Ｃａｍｐｂｅｌｌ－Ｓｗｉｔｚｅｒ ｍｅｔｈｏｄｓ”Ａｃｔａ Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ．（Ｂｅｒｌ．）１１０（３）：２５５－６０，２００５；本明細書中に参考文献として援用される）。

【０６７３】

[00478]遺伝子導入マウスの皮質中のα－シヌクレインタンパク質のレベル及び皮質中のファルネシル化されたＵＣＨ－Ｌ１の量が分析される。全α－シヌクレインレベルは、以前に記載されたものと同様なサンドイッチＥＬＩＳＡアッセイによって分析される（Ｅｌ－Ａｇｎａｆ ｅｔ ａｌ.“Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ｏｆ ｏｌｉｇｏｍｅｒｉｃ ｆｏｒｍｓ ｏｆ ａｌｐｈａ－ｓｙｎｕｃｌｅｉｎ ｐｒｏｔｅｉｎ ｉｎ ｈｕｍａｎ ｐｌａｓｍａ ａｓ ａ ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｂｉｏｍａｒｋｅｒ ｆｏｒ Ｐａｒｋｉｎｓｏｎ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ”ＦＡＳＥＢ Ｊ．２０（３）：４１９－２５，２００６；本明細書中に参考文献として援用される）。皮質中のファルネシル化されたＵＣＨ－Ｌ１は、膜画分中に含有されている。ＵＣＨ－Ｌ１の量は、定量的ウェスタンブロットによって決定され、次いでアクチンに対して正規化される。

【０６７４】

実施例６ Ｉｎ Ｖｉｔｒｏのファルネシルトランスフェラーゼアッセイ

[00479]化合物は、ファルネシルトランスフェラーゼ（ＦＴアーゼ）活性の阻害に対して、確立された蛍光ペプチドに基づくアッセイ（Ｐｏｍｐｌｉａｎｏ ｅｔ ａｌ １９

９２　Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１１４：７９４５；米国特許第５，５２５，４７９号、１９９６年６月１１日に交付；それぞれ本明細書中に参考文献として援用される）を使用して分析される。要約として、ダンシル－ペンタペプチド（ｄＧＣＶＬＳ）（配列番号：３０）を、４μＭで、５μＭのピロリン酸ファルネシル（ＦＰＰ）及び２５－５０ｎＭのＦＴアーゼと共に、５０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ／１２ｍＭの$MgCl_2$／１２μＭの$ZnCl_2$／６ｍＭのＤＴＴ／０．２％のオクチル－Ｄ－β－グルコピラノシド／ｐＨ７．０中で室温でインキュベートし、一方、Ｅｘ＝３４０ｎｍ、Ｅｍ＝４８５ｎｍにおけるファルネシル添加によるペプチドの蛍光の増加を、分光蛍光光度計によって連続的にモニターする。このようにして作られた反応進行曲線の直線部分を測定して、初期速度（Ｖｏ）を得る；阻害剤濃度対Ｖｏのプロットを非線形回帰分析（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェア）によって適合させて、K_iの推定値を得る。阻害剤の実験の全ての反応は、１％の最終濃度のＤＭＳＯを含有している。

【０６７５】

実施例７　ファルネシルトランスフェラーゼ活性の測定のための細胞質ゾルのＲａｓアッセイ

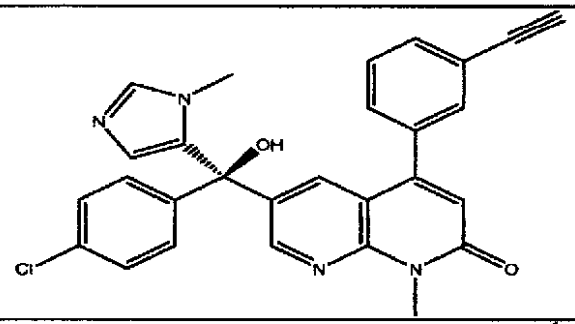
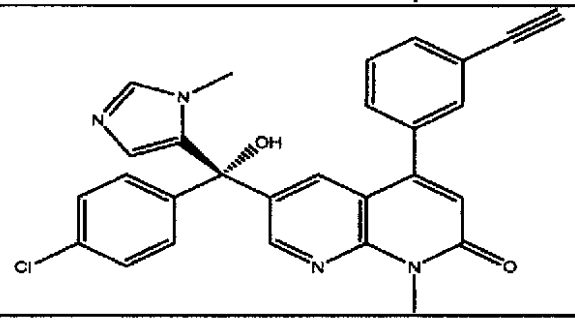
Ｒａｓは、小さいＧＴＰ結合タンパク質であり、そのファルネシル化及びその後の膜との結合は、ファルネシルトランスフェラーゼの阻害によって減少することができる（Ａｐｐｅｌｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｏｎｃｏｌｏｇｉｓｔ　１０：５６５－５７８，２００５；Ｂａｓｓｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｌｉｐｉｄ　Ｒｅｓ．４７：１５－３１，２００６；Ｔａｍａｎｏｉ，Ｔｒｅｎｄｓ　Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｃｉ．１８：３４９－３５３，１９９３；それぞれ本明細書中で参考文献として援用される）。本出願人等は、未処置のＣＯＳ－７（アフリカミドリ猿の腎臓）細胞において、Ｒａｓは、主として膜に結合した状態で存在していることを見出している。本発明の化合物による処置は、Ｒａｓのファルネシル化及び膜との結合を減少し、細胞の細胞質ゾル中のＲａｓの蓄積に導く。ＦＴＩ処置後のＣＯＳ－７細胞の細胞質ゾル画分中に存在するＲａｓの量に基づく、ＦＴアーゼ活性をモニターするためのアッセイが開発された。０日目、ＣＯＳ－７細胞を６－ウェルのプレート中に4×10^5細胞／ウェルの密度で継代した。１日目の初めに、細胞を０．２％のＤＭＳＯ中の本発明の化合物で２４時間処置した。２日目、細胞の、１００μｌの緩衝液１（５０ｍＭのＴｒｉｓ、１４０ｍＭのＮａＣｌ、２ｍＭのＥＤＴＡ、１０分間のプロテアーゼ阻害剤カクテル、ｐＨ７．４）中で２５番ゲージの針を通す通過によって溶解し、そして溶菌液を１６，０００ｇで３０分間遠心して、細胞質ゾル画分（上清）を単離した。細胞質ゾル画分を、抗－Ｒａｓ抗体及び付加対照のために抗－アクチン抗体を使用してウェスタンブロットにより分析した。結果をアクチンのシグナルに正規化されたＲａｓシグナルの濃度測定分析に基づいて定量した（Ｒａｓ／アクチン比）。本発明の化合物による処置は、細胞質ゾル画分中のＲａｓの量を容量依存様式で増加する。この方法を使用して、本発明の化合物を、ＦＴアーゼ活性を阻害するその能力に対して分析し、ここにおいて、Ｒａｓ／アクチン比の増加は、ＦＴアーゼの阻害を示した。このアッセイの結果を以下の表３に示す。

【０６７６】

表３

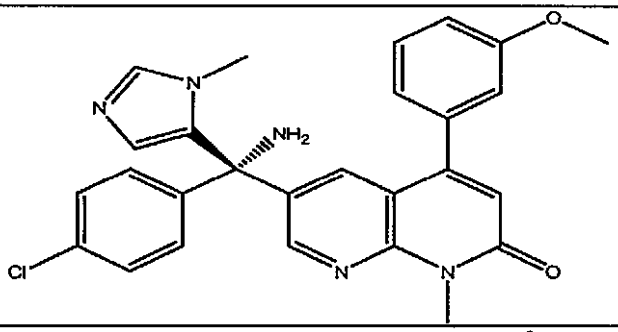
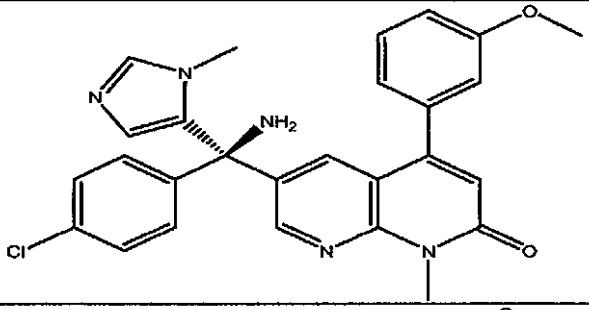
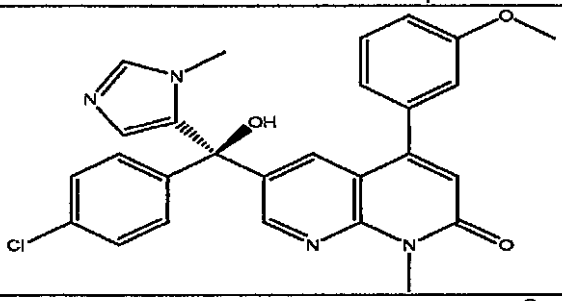
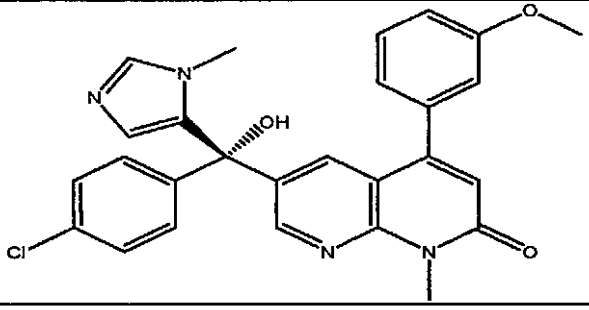
【０６７７】

【表３－３】

化合物番号	構造	RAS細胞アッセイ (IC50 nM)
4b		0.5700 0.5400
4a		300

【０６７８】

【表３－４】

5b		300
5a		3.9 2
6a		2.3 4.2
6b		190

【０６７９】

実施例８：ＴＡＵ遺伝子導入マウスにおけるホスホ－ｔａｕ蓄積の減少

[00480]α－シヌクレインと同様に、ｔａｕは、高度に発現する細胞質ゾルタンパク質であり、そして自食作用の基質である（Ｈａｍａｎｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．２７（５）：１１１９－３０，Ｍａｒｃｈ　２００８）。細胞質ゾルのｔａｕ凝集物は、アルツハイマー病（ＡＤ）（神経原線維変化）及び前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）の特徴である。Ｔａｕ凝集物の出現（疾病と相関するリン酸化された形態の存在によって検出）は、ｐ６２発現の減少による自食作用の阻害によって誘発される（Ｒａｍｅｓｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｃｈｅｍ．１０６（１）：１０７－１２０，Ｊｕｌｙ　２００８）。本発明の化合物による自食作用の刺激は、反対の効果を有することを予想することができる。本出願人等は、ミスセンス変異Ｖ３３７Ｍ及びＲ４０６Ｗを保有するＴＡＵ４４１を発現するＣＢ６ｘＣ５７ＢＬ／６バックグラウンドを持つ生後５ヶ月のＴＡＵ遺伝子導入（ｔｇ）マウスを、扁桃体がｔａｕ沈積の一次部位であり、そして従って一次の行動的異常が鬱病であるマウスのＴｈｙプロモーターの制御調節下で研究することができる。

【０６８０】

[00481]この研究は、本発明の化合物による処置の、ＴＡＵ及びＴＡＵ－ｐＴ２３１レベルの行動、並びにＴＡＵ４４１のＴｇマウスの脳の形状における効果を評価するために設計される。組織学的評価は、ＴＡＵの病態を定量的に評価して行われる。ＴＡＵの沈積は、モノクローナルなＴＡＵ－抗体ＡＴ１８０及びＨＴ７を使用して決定される。ＡＴ１８０は、リン酸化されたＴＡＵ及び変化型様の形成（この抗体の抗原決定基はリン酸化されたＴｈｒ２３１残基である）、ＨＴ７正常ヒトＴＡＵ及びリン酸化されたＴＡＵ（この抗体の抗原決定基はヒトＴＡＵの残基１５９ないし１６３間の領域に位置している）を認識する。五つの異なった層のそれぞれからの５μｍ厚みの冠状パラフィン切片を、先に記載したモノクローナルなマウス抗－ヒトＴＡＵ－抗体（１：１００のＡＴ１８０；１：５００のＨＴ７）で染色し、そして抗－マウスＣｙ３二次抗体（１：５００、Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）を使用して可視化する。タイル張り表示された画像を、Ｎｉｋｏｎ　Ｅ８００にマウントされたＰＣＯ　Ｐｉｘｅｌ　Ｆｌｙカメラを使用し、ＳｔａｇｅＰｒｏソフトウェアで制御される表で、そして３００ミリ秒の露出時間で、２００倍の倍率のＡＴ１８０及びＨＴ７の蛍光を記録する。その後、画像を、ＩｍａｇｅＰｒｏＰｌｕｓ（バージョン６．２）画像解析ソフトウェアで評価する。

【０６８１】

実施例９：ＴＡＵ遺伝子導入マウスにおけるｔａｕ－依存性鬱病の逆転

[00482]齧歯類の鬱病様行動に関連する試験は、主として、行動的絶望と呼ばれる、回避又は逃避のストレス誘導の減少である。鬱病のための最も広く使用されている動物試験の一つは、ポルソルトの強制水泳試験（Ｐｏｒｓｏｌｔ　ｅｔ　ａｌ，．Ｐｈａｒｍａｃｏｄｙｎ．Ｔｈｅｒ．２２９（２）：３２７－３３６，１９７７；Ｐｏｒｓｏｌｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４７（４）：３７９－９１，１９７８）である。この研究は、ＴＡＵ４４１遺伝子導入マウスの行動に対するＬＮＫ－７５４による処置の影響を評価するために設計される。処置の初めにおいて、マウスは生後５ヶ月である。同じ年齢の非処置の非遺伝子導入マウスを試験し、そして基線群として役立たせるために犠牲にする。マウスに、ベヒクル又は試験化合物を毎日、週７日、９０日間投与する。処置期間の最後の週、そして犠牲の前に、マウスをポルソルト強制水泳試験（Ｐｏｒｓｏｌｔ　ｅｔ　ａｌ，．Ｐｈａｒｍａｃｏｄｙｎ．Ｔｈｅｒ．２２９（２）：３２７－３３６，１９７７；Ｐｏｒｓｏｌｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４７（４）：３７９－９１，１９７８）を使用して評価する。

【０６８２】

実施例１０．Ｉｎ　ｖｉｔｒｏの自食作用刺激の測定

[00483]細胞培養培地及び試薬は、Ｇｉｂｃｏから購入される。ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞は、１０％のＦＢＳ及び１％のペニシリン／ストレプトマイシンで補充されたＤＭＥＭ培地中で３７℃及び５％CO_2で増殖される。細胞をｑＰＣＲのために１２ウェルプレートに又は免疫組織化学的検査のために８ウェルのチャンバースライドのいずれかに入れ、そして７０％集密まで増殖させる。次いで細胞を１０μＭのレチノイン酸で７２時間分化させる。次いで分化した細胞を、正の対照としてのラパマイシン（１００ｎＭ又は１μＭ）又は本発明の化合物のいずれかで、４８－７２時間処置する。次いで免疫組織化学的検査のために、細胞を、４％のパラホルムアルデヒド／ＰＢＳ又は氷冷メタノールで固定する。次いで細胞を、ＬＣ３（Ｎｏｖｕｓ　ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ，ＮＢ１００－２３３１，希釈１：８００）に対して、続いて二次Ａｌｅｘａ－５６４抗－ウサギ（Ａ－１１０１１）によって染色する。次いでスライドをＤＡＰＩ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を伴うＰｒｏＬｏｎｇＧｏｌｄ抗退色試薬を使用してマウントする。

【０６８３】

[00484]自食作用の測定値としてのＬＣ－３Ｉ及びＬＣ－３ＩＩの比の変化のウェスタン分析のために、ＤＭＳＯ又は試験物質のいずれかによる処置の４８－７２時間前に、ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞を１０ｕＭのレチノイン酸で２－４日間分化させる。最後の１８時間、細胞を５ｎＭのバフィロマイシンＡ１で処置する。細胞をＳＤＳ－ＰＡＧＥ試料緩衝液中に溶解し、そしてＬＣ３－ＩＩレベルをウェスタンブロットによって分析し、アクチンに

対して正規化し、そしてＤＭＳＯのみ（バフィロマイシン無し）で処置された対照細胞に対してプロットする。使用された抗体は、抗－ＬＣ３Ｂ（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ＃２７７５）及び抗－アクチン（Ｃｈｅｍｉｃｏｎ ＭＡＢ１５０１Ｒ）である。

【０６８４】

[00485]自食作用遺伝子の発現特性は、ｑＰＣＲによって一連の既知の自食作用遺伝子に対して行われる。ｑＰＣＲのために使用される細胞のために、全ＲＮＡをＴｒｉ－ｒｅａｇｅｎｔ（Ｓｉｇｍａ）を、製造業者の仕様書に従って使用して抽出する。標的遺伝子及びプライマーを、以下に列挙する。プライマー（１８－２２マー）は、プライマー３を使用して設計される（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗｇｅｎｏｍｅ．ｗｉ．ｍｉｔ．ｅｄｕ／ｃｇｉ－ｂｉｎ／ｐｒｉｍｅｒ／ｐｒｉｍｅｒ３＿ｗｗｗ．ｃｇｉ）。これらのプライマーの組は、大きさ１００－３００ｂｐの範囲の候補ｍＲＮＡのための小さい造副産物を増幅するために設計される。Ｆｉｒｓｔ ｓｔｒａｎｄ ｃＤＮＡ合成は、Ｔｒｉ－ｒｅａｇｅｎｔ（Ｓｉｇｍｓ）で抽出された全ＲＮＡに対して、ｉＳｃｒｉｐｔ ｃＤＮＡ合成キット（Ｂｉｏｒａｄ）を使用して、製造業者の仕様書に従って行われる。ｑＰＣＲ分析は、９６ウェルプレートｉＣｙｃｌｅｒ（ＢｉｏＲａｄ，Ｈｅｒｃｕｌｅｓ，ＣＡ）で、及びｉＱＳＹＢＲ Ｇｒｅｅｎ Ｓｕｐｅｒｍｉｘ（ＢｉｏＲａｄ）を使用して、製造業者の仕様書に従って行われる。既知の濃度の非分化のＳＨ－ＳＹ５ＹからのｃＤＮＡ抽出物による濃度曲線を、標準曲線を計算するために使用する。それぞれの転写産物の最終濃度は、Ｂｉｏｒａｄによって提供されるｍｙＩＱ２ソフトウェアを使用し、続いてＧＡＰＤＨに対する正規化によって計算される（アクチンに対する正規化は同様な結果を与える）。

【０６８５】

【表４】

プライマーの組	遺伝子名
ＡＡＣＧＧＡＴＴＴＧＧＴＣＧＴＡＴＴＧＧ（配列番号８）	Ｌ－ｈ－ＧＡＰＤＨ
ＧＣＴＣＣＴＧＧＡＡＧＡＴＧＧＴＧＡＴＧ（配列番号９）	Ｒ－ｈ－ＧＡＰＤＨ
ＡＡＧＣＣＡＴＣＡＡＧＧＴＧＡＴＧＡＧＧ（配列番号１０）	Ｒ－ｈ－ＡＴＧ１
ＧＧＴＣＡＣＡＣＧＣＣＡＣＡＴＡＡＣＡＧ（配列番号１１）	Ｌ－ｈ－ＡＴＧ１
ＡＴＣＡＣＣＴＡＧＴＣＣＡＣＣＡＣＴＧＴＣＣ（配列番号１２）	Ｌ－ｈ－ＡＴＧ３
ＧＴＡＴＣＴＡＣＣＡＴＣＣＧＣＣＡＴＣ（配列番号１３）	Ｒ－ｈ－ＡＴＧ３
ＴＴＡＴＧＴＣＡＴＧＴＣＧＧＧＴＧＴＧＧ（配列番号１５）	Ｌ－ｈ－ＡＴＧ４
ＡＣＡＧＧＴＧＴＡＧＧＧＣＴＣＴＧＴＧ（配列番号１６）	Ｒ－ｈ－ＡＴＧ４
ＧＡＧＧＡＡＡＧＣＡＧＡＧＧＴＧＡＴＧＣ（配列番号１７）	Ｒ－ｈ－ＡＴＧ５
ＧＡＧＧＣＡＡＣＣＴＧＡＣＣＡＧＡＡＡＣ（配列番号１８）	Ｌ－ｈ－ＡＴＧ５
ＧＧＴＴＧＡＧＡＡＡＧＧＣＧＡＧＡＣＡＣ（配列番号１９）	Ｌ－ｈ－ＡＴＧ６（ベクリン１）
ＴＧＡＧＧＡＣＡＣＣＣＡＡＧＣＡＡＧＡＣ（配列番号２０）	Ｒ－ｈ－ＡＴＧ６
ＧＡＡＣＡＴＧＧＴＧＣＴＧＧＴＴＴＣＣＴ（配列番号２１）	Ｌ－ｈ－ＡＴＧ７
ＣＡＴＣＣＡＧＧＧＴＡＣＴＧＧＧＣＴＡＡ（配列番号２２）	Ｒ－ｈ－ＡＴＧ７
ＡＧＧＧＡＣＡＡＣＣＣＴＡＡＣＡＣＧＡＣ（配列番号２３）	Ｒ－ｈ－ＡＴＧ８（ＬＣ３）
ＡＧＣＡＧＧＡＧＡＡＡＧＡＣＧＡＧＧＡＣ（配列番号２４）	Ｌ－ｈ－ＡＴＧ８（ＬＣ３）
ＧＡＡＧＣＴＧＣＡＡＣＡＣＡＧＡＣＴＧＣ（配列番号２５）	Ｒ－ｈ－ＡＴＧ１２
ＴＴＧＡＡＴＧＡＣＴＡＧＣＣＧＧＧＡＡＣ（配列番号２６）	Ｌ－ｈＡＴＧ１２
ＧＣＡＴＧＧＣＣＡＴＣＴＴＣＴＣＴＴＴＣ（配列番号２７）	Ｒ－ｈ－ｐ６２
ＴＧＧＡＴＧＧＧＡＣＴＣＣＡＴＡＧＣＴＣ（配列番号２８）	Ｌ－ｈ－ｐ６２

【０６８６】

[00486]ここに本発明の幾つかの例示的な態様を記載してきたが、前記のものが、単に

例示であり、そして制約的なものではなく、単に例として与えられていることは当業者にとって明白であるはずである。多くの改変及び他の例示的態様は、当業者の範囲内であり、そして本発明の範囲内に入るものとして意図されている。特に、本明細書中に与えられる多くの実施例は、方法の作用又は系の要素の具体的な組合せを含むが、これらの作用及びこれらの要素が、同一目的を達成するための他の方法と組合せることができることは理解されるべきである。一つの態様との関連のみで考察される作用、要素、及び特徴は、他の態様における同様な役割から排除されることを意図していない。請求項中で、請求項の要素を改変する“第１”、“第２”、“第３”等のような順序を示す用語の使用は、それ自体いずれもの優先順位、手順、又は一つの請求項の要素の他に対する順序、或いは方法の作用が行われる時間的順序を暗示するものではないが、しかし単に、ある名称を有する一つの請求項の要素を、請求項の要素を識別するために同一名称（順序を示す用語の使用を除き）を有する他の要素から識別するための標識として使用される。同様に、ａ）、ｂ）、等、又はｉ）、ｉｉ）、等は、それ自体いずれもの優先順位、手順、又は請求項中の工程の順序を暗示するものではない。同様に、明細書中のこれらの用語の使用は、それ自体いずれかの必要な優先順位、手順、又は順序を暗示するものではない。

【０６８７】

[00487]先に記載した明細書は、当業者が本発明を実行することを可能にするために十分であると考えられる。実施例が本発明の一つの側面の単一の例示として意図され、そして他の機能的に等価な態様が本発明の範囲内であるために、本発明は、与えられた実施例による範囲に制約されるものではない。本明細書中に示され、そして記載されたものに加えて、本発明の各種の改変は、先の記載から当業者にとって明白となるものであり、そして付属する特許請求の範囲の範囲に入るものである。本発明の利益及び目的は、本発明のそれぞれの態様によって、必ずしも包含されていない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/064404

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/4375 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/21701 A (JANSSEN PHARMACEUTICA) 19 June 1997 (1997-06-19) page 16, line 24 - page 17, line 25; claims; examples	1-31
A	WO 02/051835 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA) 4 July 2002 (2002-07-04) page 26, line 27 - page 28, line 23; claims; examples	1-31
A	EP 0 670 320 A1 (THE GREEN CROSS CORPORATION) 6 September 1995 (1995-09-06) page 1, line 49 - line 57; claims; examples	1-31
E	WO 2009/151683 A2 (LINK MEDICINE CORPORATION) 17 December 2009 (2009-12-17) page 1, paragraph 3 - page 3, paragraph 6; claims; examples	1-31

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 January 2010	21/01/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Helps, Ian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/064404

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9721701 A	19-06-1997	AP 1108 A	02-10-2002
		AT 321757 T	15-04-2006
		AT 215541 T	15-04-2002
		AU 711142 B2	07-10-1999
		AU 7294896 A	03-07-1997
		BG 62615 B1	31-03-2000
		BG 102458 A	30-06-1999
		BR 9610745 A	13-07-1999
		CA 2231105 A1	19-06-1997
		CN 1203598 A	30-12-1998
		CY 2289 A	04-07-2003
		CZ 9801573 A3	14-10-1998
		DE 69620445 D1	08-05-2002
		DE 69620445 T2	12-12-2002
		DE 69635966 T2	30-11-2006
		DK 1162201 T3	17-07-2006
		DK 865440 T3	22-07-2002
		EA 980443 A1	29-10-1998
		EE 9800146 A	15-10-1998
		EP 1162201 A2	12-12-2001
		EP 0865440 A1	23-09-1998
		ES 2260156 T3	01-11-2006
		ES 2175137 T3	16-11-2002
		HK 1042482 A1	09-06-2006
		HK 1012188 A1	26-07-2002
		HR 960576 A2	28-02-1998
		HU 9900185 A2	28-04-1999
		IL 123568 A	08-08-2001
		JP 10511405 T	04-11-1998
		JP 3257559 B2	18-02-2002
		KR 100272676 B1	15-11-2000
		NO 980927 A	08-06-1998
		NZ 320244 A	29-06-1999
		PL 325962 A1	17-08-1998
		PT 1162201 E	31-08-2006
		PT 865440 E	30-09-2002
		SI 865440 T1	31-08-2002
		SI 1162201 T1	31-08-2006
		SK 70498 A3	07-10-1998
		TR 9800825 T2	21-08-1998
		TW 494101 B	11-07-2002
		US 6037350 A	14-03-2000
		US 6169096 B1	02-01-2001
		ZA 9610254 A	05-06-1998
WO 02051835 A1	04-07-2002	AT 319704 T	15-03-2006
WO 02051835 A1		DE 60117847 T2	16-11-2006
		EP 1347966 A1	01-10-2003
		ES 2260316 T3	01-11-2006
		JP 4351445 B2	28-10-2009
		JP 2004516323 T	03-06-2004
		US 2004063944 A1	01-04-2004
EP 0670320 A1	06-09-1995	WO 9412499 A1	09-06-1994
		US 5658924 A	19-08-1997
WO 2009151683 A2	17-12-2009	US 2009253655 A1	08-10-2009

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/064404

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
A61P	*25/16*	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	25/16	
A61P	*25/14*	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P	*31/18*	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	25/14	
A61P	*25/08*	*(2006.01)*	A61P	31/18	
A61P	*37/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*25/30*	*(2006.01)*	A61P	25/08	
A61P	*25/24*	*(2006.01)*	A61P	37/00	
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	25/30	
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	25/24	
A61P	*31/04*	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P	*5/00*	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P	*13/02*	*(2006.01)*	A61P	31/04	
A61P	*3/02*	*(2006.01)*	A61P	5/00	
A61P	*7/00*	*(2006.01)*	A61P	13/02	
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61P	3/02	
A61K	*31/4375*	*(2006.01)*	A61P	7/00	
C12N	*15/09*	*(2006.01)*	A61K	45/00	
C12N	*9/99*	*(2006.01)*	A61K	31/4375	
C07K	*14/47*	*(2006.01)*	C12N	15/00 ZNAA	
			C12N	9/99	
			C07K	14/47	

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

(72)発明者 デュガン，マーク・イー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４８２，ウェルズリー，ブルックデール・アベニュー １

Ｆターム(参考) 4B024 AA11 CA04 CA20 HA12
4C065 AA04 AA05 BB09 CC01 DD02 EE02 HH04 HH06 JJ01 KK02
KK09 LL04 PP03 PP09
4C084 AA17 NA14 ZA02 ZA12 ZA16 ZA36 ZA45 ZA51 ZA89 ZB11
ZB15 ZB26 ZB33 ZB35 ZC02 ZC06 ZC21 ZC55
4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA12 ZA16
ZA36 ZA45 ZA51 ZA89 ZB11 ZB15 ZB26 ZB33 ZB35 ZC02
ZC06 ZC21 ZC55
4H045 BA10 CA40