

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6162125号
(P6162125)

(45) 発行日 平成29年7月12日(2017.7.12)

(24) 登録日 平成29年6月23日(2017.6.23)

(51) Int.Cl.	F 1
C07H 19/10 (2006.01)	C07H 19/10 C S P
A61K 31/7072 (2006.01)	A61K 31/7072
A61P 25/28 (2006.01)	A61P 25/28
A61P 25/16 (2006.01)	A61P 25/16
A61P 25/14 (2006.01)	A61P 25/14

請求項の数 24 (全 88 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-533430 (P2014-533430)
(86) (22) 出願日	平成24年9月28日 (2012.9.28)
(65) 公表番号	特表2014-528418 (P2014-528418A)
(43) 公表日	平成26年10月27日 (2014.10.27)
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/058080
(87) 国際公開番号	W02013/049686
(87) 国際公開日	平成25年4月4日 (2013.4.4)
審査請求日	平成27年9月28日 (2015.9.28)
(31) 優先権主張番号	61/541,919
(32) 優先日	平成23年9月30日 (2011.9.30)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	501247131 タフツ・ユニバーシティ アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 2111、ボストン、ハリソン・ストリート 136
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(72) 発明者	ヘイドン、フィリップ アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2 114, アンドーバー, コーズウェイ ストリート 234, ナンバー809

最終頁に続く

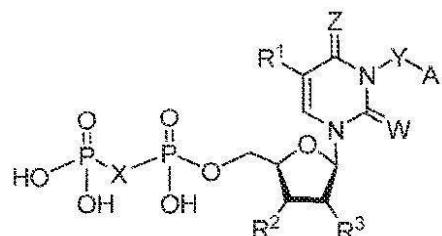
(54) 【発明の名称】神経変性障害を処置するためのウリジンニリン酸誘導体、組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 4 2】



I

の化合物またはその塩であって、式中、

A は、N、OおよびSから選択される最大4個のヘテロ原子を有する場合により置換されていてもよいC5-C10二環式芳香族環であり、ここで、Aは、独立してかつ場合により1個以上のR7で置換されていてもよく；

X は、-O-、-S-、および-N(R5)-から独立して選択され；

Y は、独立してかつ場合により1個以上のR4で置換されていてもよい(C1-C5)-脂肪族基であり；

10

20

Z および W はそれぞれ、 = O 、 = S 、 = N (R⁵) 、および = N O R⁵ から独立して選択され；

R¹ は、

- H 、ハロゲン、 - O R⁵ 、 - C N 、 - C F₃ 、 - O C F₃ および場合により 1 個以上の R⁷ で置換されていてもよい (C 1 - C 6) - 脂肪族基より選択され；

R² および R³ はそれぞれ、 - O R⁵ 、 - S R⁵ 、 - N R⁵ R⁶ 、 - O C (O) R⁵ 、

- O C (O) N R⁵ R⁶ 、および - O C (O) O R⁵ から独立して選択され；

出現する R⁴ はそれぞれ、

ハロゲン、 - O R⁵ 、 - N O₂ 、 - C N 、 - C F₃ 、 - O C F₃ 、 - R⁵ 、 1 , 2 - メチレンジオキシ、 1 , 2 - エチレンジオキシ、 - N (R⁵)₂ 、 - S R⁵ 、 - S O R⁵ 、 - S O₂ R⁵ 、 - S O₂ N (R⁵)₂ 、 - S O₃ R⁵ 、 - C (O) R⁵ 、 - C (O) C (O) R⁵ 、 - C (O) C H₂ C (O) R⁵ 、 - C (S) R⁵ 、 - C (S) O R⁵ 、 - C (O) O R⁵ 、 - C (O) C (O) O R⁵ 、 - C (O) C (O) N (R⁵)₂ 、 - O C (O) R⁵ 、 - C (O) N (R⁵)₂ 、 - O C (O) N (R⁵)₂ 、 - C (S) N (R⁵)₂ 、 - (C H₂)₀ - 2 N H C (O) R⁵ 、 - N (R⁵) N (R⁵) C O R⁵ 、 - N (R⁵) N (R⁵) C (O) O R⁵ 、 - N (R⁵) N (R⁵) C O N (R⁵)₂ 、 - N (R⁵) S O₂ R⁵ 、 - N (R⁵) S O₂ N (R⁵)₂ 、 - N (R⁵) C (O) O R⁵ 、 - N (R⁵) C (O) R⁵ 、 - N (R⁵) C (S) R⁵ 、 - N (R⁵) C (O) N (R⁵)₂ 、 - N (R⁵) C (S) N (R⁵)₂ 、 - N (C O R⁵) C O R⁵ 、 - N (O R⁵) R⁵ 、 - C (= N H) N (R⁵)₂ 、 - C (O) N (O R⁵) R⁵ 、 - C (= N O R⁵) R⁵ 、 - O P (O) (O R⁵)₂ 、 - P (O) (R⁵)₂ 、 - P (O) (O R⁵)₂ 、 または - P (O) (H) (O R⁵) から独立して選択され；

出現する R⁵ はそれぞれ、

H - 、

(C 1 - C 1 2) - 脂肪族 - 、

(C 3 - C 1 0) - シクロアルキル - または - シクロアルケニル - 、

[(C 3 - C 1 0) - シクロアルキルまたは - シクロアルケニル] - (C 1 - C 1 2) - 脂肪族 - 、

(C 6 - C 1 0) - アリール - 、

(C 6 - C 1 0) - アリール - (C 1 - C 1 2) 脂肪族 - 、

(C 3 - C 1 0) - ヘテロシクリル - 、

(C 6 - C 1 0) - ヘテロシクリル - (C 1 - C 1 2) 脂肪族 - 、

(C 5 - C 1 0) - ヘテロアリール - 、および

(C 5 - C 1 0) - ヘテロアリール - (C 1 - C 1 2) - 脂肪族 - から独立して選択され；

ここで、同じ原子に結合した 2 個の R⁵ 基は、 N 、 O 、 S 、 S O 、または S O₂ から独立して選択される最大 3 個のヘテロ原子を有する 3 員 ~ 10 員芳香族環または非芳香族環を場合により形成してもよく、ここで、前記環は、 (C 6 - C 1 0) アリール、 (C 5 - C 1 0) ヘテロアリール、 (C 3 - C 1 0) シクロアルキル、または (C 3 - C 1 0) ヘテロシクリルに場合により縮合されていてもよく；

ここで、 R⁵ 基はそれぞれ、独立してかつ場合により 1 個以上の R⁷ で置換されていてもよく；

R⁶ は、

- R⁵ 、 - C (O) R⁵ 、 - C (O) O R⁵ 、 - C (O) N (R⁵)₂ および - S (O)₂ R⁵ より選択され；

出現する R⁷ はそれぞれ、

ハロゲン、 - O R⁸ 、 - N O₂ 、 - C N 、 - C F₃ 、 - O C F₃ 、 - R⁸ 、オキソ、チオキソ、 1 , 2 - メチレンジオキシ、 1 , 2 - エチレンジオキシ、 - N (R⁸)₂ 、 - S R⁸ 、 - S O R⁸ 、 - S O₂ R⁸ 、 - S O₂ N (R⁸)₂ 、 - S O₃ R⁸ 、 - C (O) R⁸ 、 - C (O) C (O) R⁸ 、 - C (O) C H₂ C (O) R⁸ 、 - C (S) R⁸ 、 - C (S)

10

20

30

40

50

) OR^8 、- $C(O)OR^8$ 、- $C(O)C(O)OR^8$ 、- $C(O)C(O)N(R^8)$
 $)_2$ 、- $OC(O)R^8$ 、- $C(O)N(R^8)_2$ 、- $OC(O)N(R^8)_2$ 、- $C(S)N(R^8)_2$ 、- $(CH_2)_0-2NHC(O)R^8$ 、- $N(R^8)N(R^8)CO$
 R^8 、- $N(R^8)N(R^8)C(O)OR^8$ 、- $N(R^8)N(R^8)CON(R^8)$
 $_2$ 、- $N(R^8)SO_2R^8$ 、- $N(R^8)SO_2N(R^8)_2$ 、- $N(R^8)C(O)$
 OR^8 、- $N(R^8)C(O)R^8$ 、- $N(R^8)C(S)R^8$ 、- $N(R^8)C(O)$
 $N(R^8)_2$ 、- $N(R^8)C(S)N(R^8)_2$ 、- $N(COR^8)COR^8$ 、- $N(OR^8)R^8$ 、- $C(=NH)N(R^8)_2$ 、- $C(O)N(OR^8)R^8$ 、- $C(=N$
 $OR^8)R^8$ 、- $OP(O)(OR^8)_2$ 、- $P(O)(R^8)_2$ 、- $P(O)(OR^8)$
 $)_2$ 、または- $P(O)(H)(OR^8)$ から独立して選択され； 10

出現する R^8 はそれぞれ、H- および (C1-C6)- 脂肪族- から独立して選択される。

化合物またはその塩。

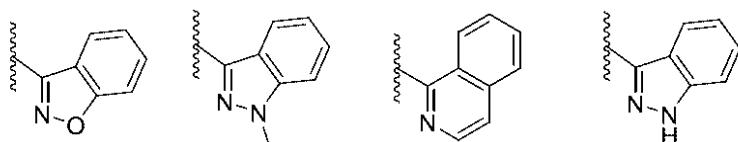
【請求項 2】

R^2 および R^3 がそれぞれ、- OR^5 、- SR^5 、- NR^5R^6 および - $OC(O)R^5$ から独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A が、以下の群：

【化 4 3 A】



10

20

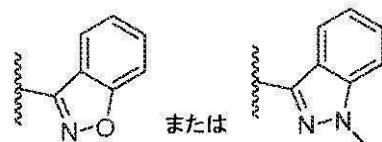
より選択され、

ここで、A は、場合により 1 個以上の R^7 でさらに置換されていてもよい、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

A が、

【化 4 5】



30

であり、

ここで、A は、場合により 1 個以上の R^7 でさらに置換されていてもよい、請求項 3 に記載の化合物。 40

40

【請求項 5】

X が -O- である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

(i) R^1 が、-H、臭素、ヨウ素、メチル、エチルまたは - CF_3 であるか、あるいは (ii) R^1 が -H である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

(i) Z が =O または =S であるか、あるいは (ii) Z が =O である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

(i) W が =O または =S であるか、あるいは (ii) W が =O である、請求項 1 ~ 7

50

のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

Yが、場合により1個以上のR⁴で置換されていてもよいC1-脂肪族基である、請求項1~8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

Yが-CH₂-である、請求項9に記載の化合物。

【請求項 11】

(i) Yが、場合により1個以上のR⁴で置換されていてもよいC2-脂肪族基であるか、あるいは(ii) Yが-CH₂-CH₂-であるか、あるいは(iii) Yが-CH₂-C(R⁴)₂-であって、出現するR⁴がそれぞれ、ハロゲンから独立して選択されるか、あるいは(iv) Yが-CH₂-C(R⁴)₂-であって、出現するR⁴がそれぞれ、独立して、(C1-C3)-脂肪族基である、請求項1~8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

Yが-CH₂-C(R⁴)₂-であって、出現するR⁴の両方が-Fである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 13】

Yが-CH₂-C(R⁴)₂-であって、出現するR⁴の両方が-CH₃である、請求項11に記載の化合物。

【請求項 14】

(i) R²が-OR⁵であるか、または(ii) R²が-OHである、請求項1~13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

(i) R³が-OR⁵であるか、または(ii) R³が-OHである、請求項1~14のいずれか一項に記載の化合物。

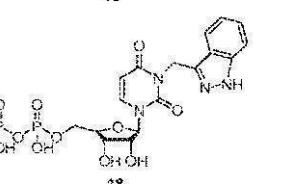
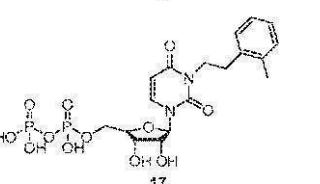
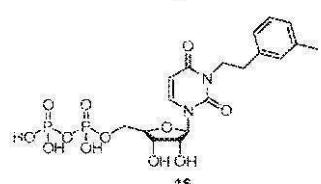
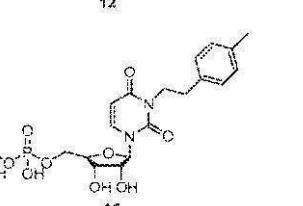
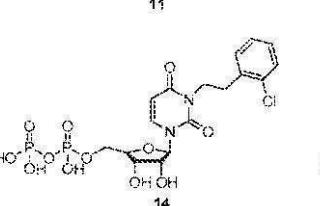
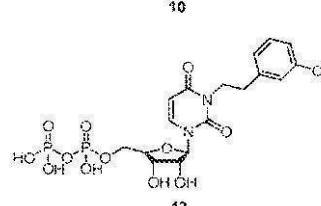
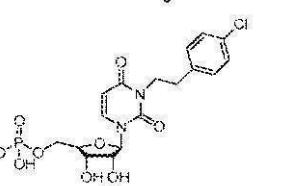
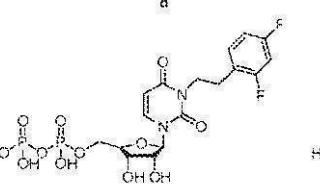
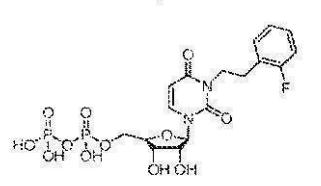
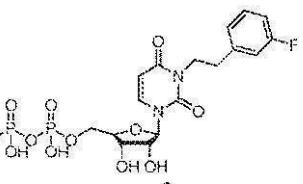
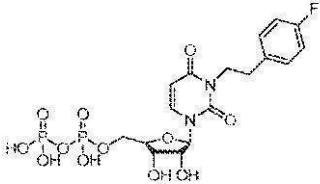
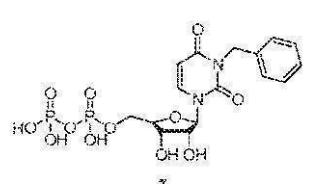
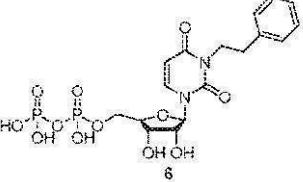
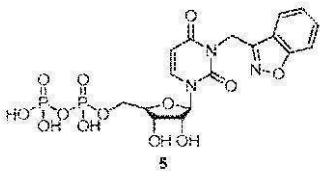
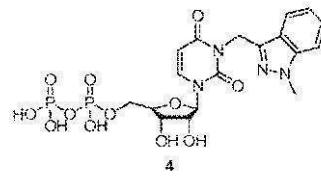
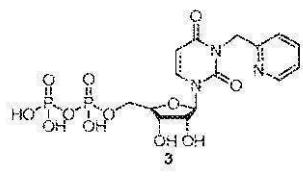
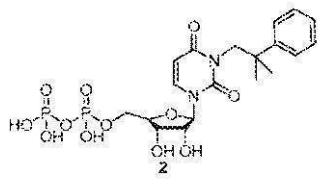
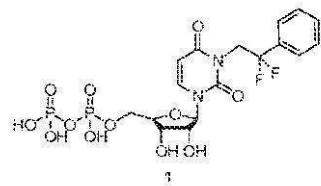
【請求項 16】

以下：

10

20

【化 5 1 - 1】

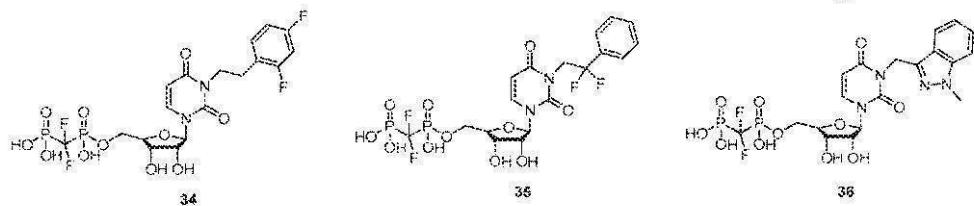
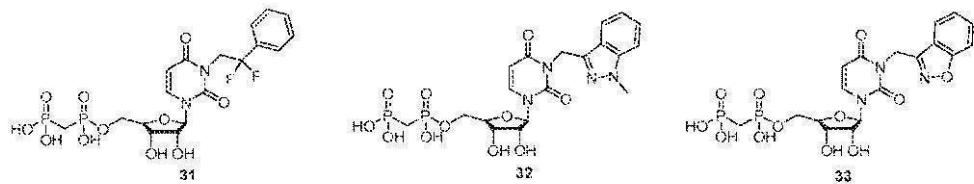
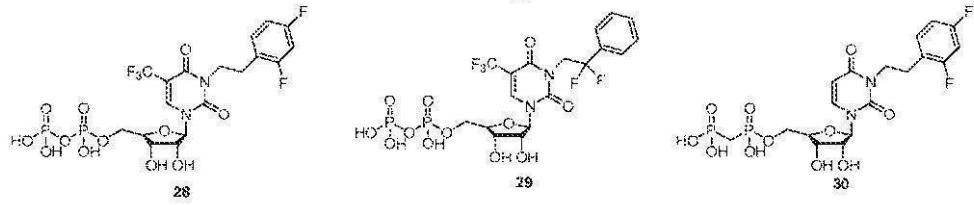
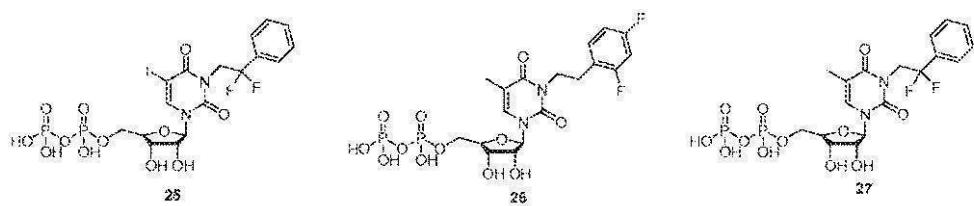
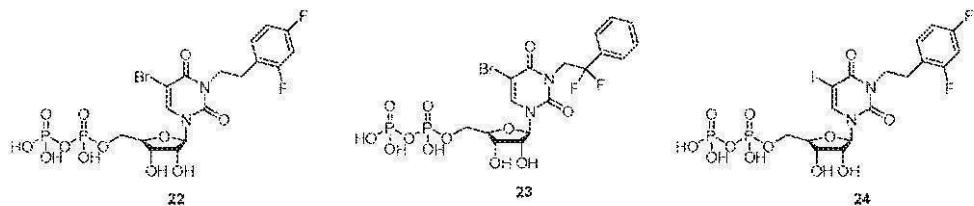
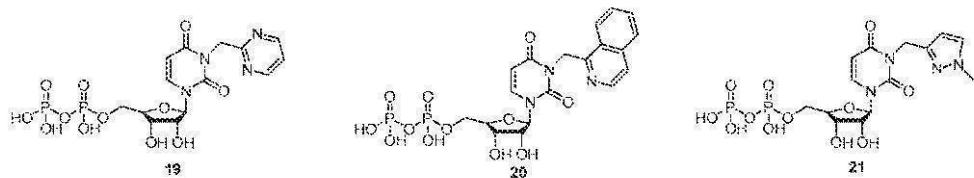


10

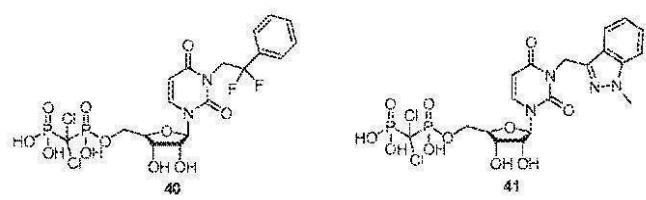
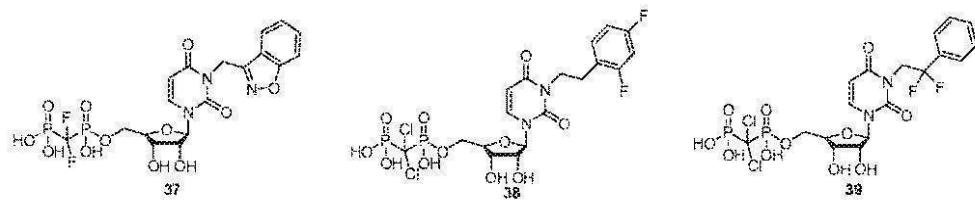
20

30

【化 5 1 - 2】



【化 5 1 - 3】



10

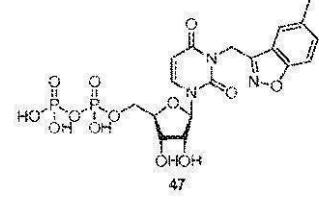
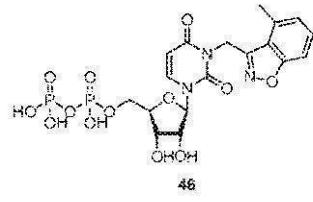
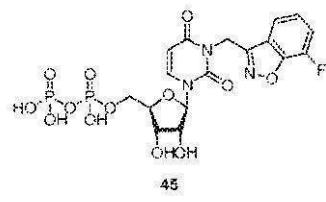
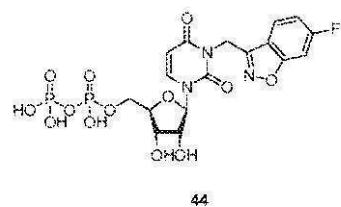
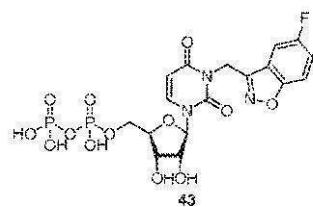
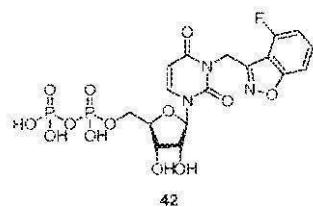
20

30

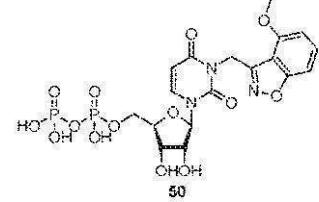
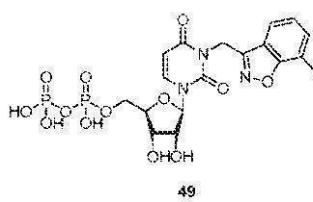
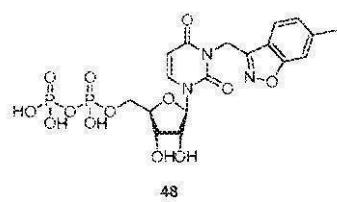
40

50

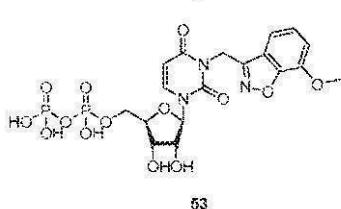
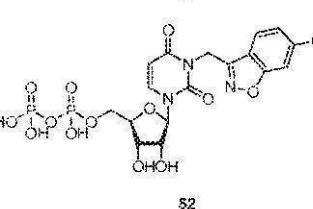
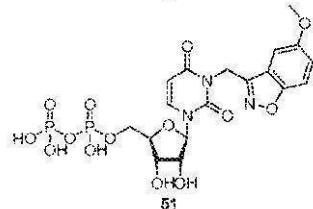
【化 5 1 - 4】



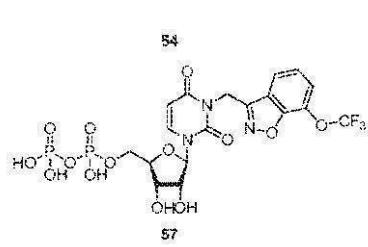
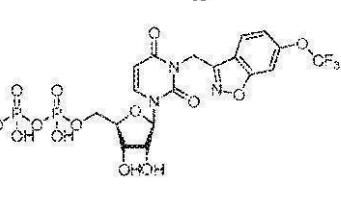
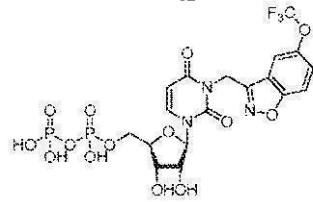
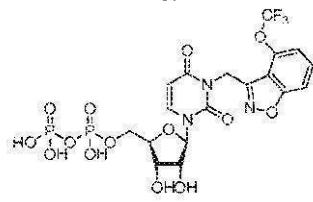
10



20



30



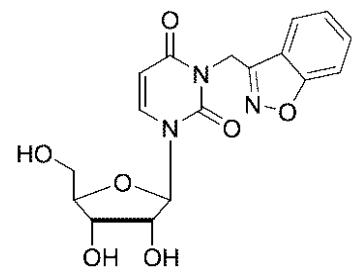
およびそれらの薬学的に受容可能な塩より選択される化合物。

【請求項 1 7】

40

構造

【化 5 1 A】



50

の化合物。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物と、受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクルとを含む、医薬組成物。

【請求項 19】

神経変性障害、外傷性脳損傷、疼痛、またはダウント症候群 (D S) の処置を必要とする被験体における、神経変性障害、外傷性脳損傷、疼痛、またはダウント症候群 (D S) の処置において使用するための組成物であって、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

10

【請求項 20】

前記組成物が、アルツハイマー病、パーキンソン病、軽度認知障害 (M C I) 、ハンチントン病、多発性硬化症および脳血管障害より選択される神経変性障害の処置において使用するためのものである、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記組成物が、筋骨格痛、線維筋痛症、筋膜痛、月経期間の際の痛み、変形性関節症の際の痛み、関節リウマチの際の痛み、胃腸管の炎症の際の痛み、心筋の炎症の際の痛み、多発性硬化症の際の痛み、神経炎の際の痛み、A I D S の際の痛み、化学療法の際の痛み、腫瘍疼痛、頭痛、C P S 、中枢性疼痛、神経因性疼痛、三叉神経痛、帯状疱疹、断端痛 (s t a m p p a i n) 、幻肢痛、頸関節症、神経損傷、偏頭痛、帯状疱疹後神経痛、神経系の傷害、切断術による感染症、代謝障害もしくは変性疾患の結果として引き起こされる神経因性疼痛、糖尿病、偽感覚、甲状腺機能不全症、尿毒症、ビタミン欠乏もしくはアルコール症に関連する神経因性疼痛、傷害後の急性疼痛、術後疼痛、急性痛風の際の痛みまたは手術による痛みより選択される疼痛の処置において使用するためのものである、請求項 19 に記載の組成物。

20

【請求項 22】

前記組成物が、局所剤形、肺剤形、局所内部 (i n t e r n a l t o p i c a l) 剤形、皮内剤形、静脈内剤形、皮下剤形、鼻腔内剤形、表皮剤形、眼剤形、口腔剤形、脳室内剤形および髄腔内剤形からなる群より選択される剤形の一部として使用するためのものである、請求項 19 ~ 21 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 23】

認知機能の改善、認知障害の軽減または遅延、海馬長期増強の改善、あるいは アミロイドクリアランス速度の増強を必要とする被験体における、認知機能を改善する、認知障害を軽減または遅延する、海馬長期増強を改善する、あるいは アミロイドクリアランス速度を増強するのに使用するための組成物であって、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物を含み、前記被験体がアルツハイマー病を有する、組成物。

【請求項 24】

アミロイドクリアランス速度の増強を必要とする被験体における アミロイドクリアランス速度を増強するのに使用するための組成物であって、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物を含み、前記被験体が外傷性脳損傷またはダウント症候群を有する、組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

この出願は、2011年9月30日に出願された米国仮特許出願第61/541,919号（これは、その全体が参考として本明細書に援用される）の利益またそれからの優先権を主張する。

【0002】

発明の分野

50

本開示は、P₂Y₆受容体反応性の神経変性、疼痛および外傷性脳損傷を処置するための化合物、組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

P₂Y受容体はGタンパク質共役受容体(GPCR)であり、例えば、アデニンおよびピリミジンヌクレオチドを含む天然に存在する細胞外ヌクレオチドによって選択的に活性化される。P₂Y受容体のクラスタは2つある: P₂Y_{1, 2, 4, 6, 11}サブタイプを含むG_q共役P₂Y₁様受容体; および、P₂Y_{12, 13, 14}サブタイプを含むG_i共役P₂Y₁₂様受容体。ピリミジンヌクレオチドによって活性化され得る4つのP₂Y受容体(すなわち、P₂Y_{2, 4, 6, 14}サブタイプ)のうち、P₂Y₂およびP₂Y₄サブタイプはウリジン三リン酸(UTP)によって活性化され、P₂Y₆はウリジン二リン酸(UDP)によって活性化されP₂Y₁₄はUDPまたはUDP-グルコースによって活性化される。

【0004】

P₂Y₆受容体は、例えば、神経変性、骨粗鬆症、骨格筋における虚血効果、および糖尿病を含む多数の障害に関係している。P₂Y₆受容体のアゴニストは、星状細胞腫細胞において腫瘍壞死因子によって誘発されるアポトーシスに拮抗し、虚血性後肢骨格筋のモデルにおいて保護を誘導すると報告されている。P₂Y₆受容体はまた、その内因性アゴニスト UDPによって活性化されると、小膠細胞のファゴサイトーシスにおいて役割を果たすと報告された。非特許文献1; 非特許文献2; 非特許文献3; Mamedovaら、Pharmacol. Res. 2008, 58, 232-239; Korcokら、J. Biol. Chem. 2005, 58, 232-239; およびKoizumiら、Nature, 2007, 446, 1091-1095を参照されたい。これらの報告は、P₂Y₆受容体のリガンドが、P₂Y₆受容体関連症状の新たな処置についての研究において関心対象であることを示唆している。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Malmsjöら、BMC Pharmacol. (2003) 3, 4

【非特許文献2】Balasubramanianら、Biochem. Pharmacol. (2010) 79, 1317~1332

【非特許文献3】Kimら、Cell. Mol. Neurobiol. (2003) 23, 401~418

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

したがって、神経変性、外傷性脳損傷および疼痛を含む該受容体反応性障害を処置するための治療調製物に有用なP₂Y₆受容体の新たなリガンド(例えば、アゴニスト)の必要性がある。

【課題を解決するための手段】

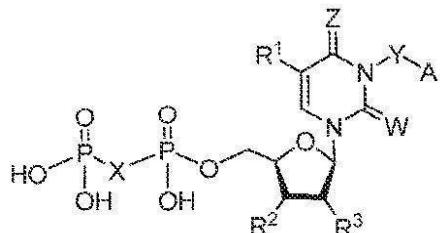
【0007】

本発明は、例えば、以下を提供する:

(項目1)

式I:

【化42】



I

10

の化合物またはその塩であって、式中、

Aは、N、O、S、SO₂、またはSO₃から独立して選択される最大5個のヘテロ原子を有する3員～10員芳香族環または非芳香族環であり、ここで、前記芳香族環または前記非芳香族環は、独立してかつ場合により1個以上のR⁷で置換されていてもよく；

Xは、-O-、-S-、-N(R⁵)-および独立してかつ場合により1個以上のR⁴で置換されていてもよい(C₁-C₃)-脂肪族基から独立して選択され；

Yは、結合であるか、または独立してかつ場合により1個以上のR⁴で置換されていてもよい(C₁-C₅)-脂肪族基であり；

ZおよびWはそれぞれ、=O、=S、=N(R⁵)、および=NOR⁵から独立して選択され；

R¹は、

-H、ハロゲン、-OR⁵、-CN、-CF₃、-OCF₃および場合により1個以上のR⁷で置換されていてもよい(C₁-C₆)-脂肪族基より選択され；

R²およびR³はそれぞれ、-OR⁵、-SR⁵、-NR⁵R⁶、-OC(O)R⁵、-OC(O)NR⁵R⁶、および-OC(O)OR⁵から独立して選択され；

出現するR⁴はそれぞれ、

ハロゲン、-OR⁵、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R⁵、1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、-N(R⁵)₂、-SR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂N(R⁵)₂、-SO₃R⁵、-C(O)R⁵、-C(O)C(O)R⁵、-C(O)CH₂C(O)R⁵、-C(S)R⁵、-C(S)OR⁵、-C(O)OR⁵、-C(O)C(O)OR⁵、-C(O)C(O)N(R⁵)₂、-OC(O)N(R⁵)₂、-C(S)N(R⁵)₂、-(CH₂)₀-₂NHC(O)R⁵、-N(R⁵)N(R⁵)COR⁵、-N(R⁵)N(R⁵)C(O)OR⁵、-N(R⁵)N(R⁵)C(O)N(R⁵)₂、-N(R⁵)S₂R⁵、-N(R⁵)SO₂N(R⁵)₂、-N(R⁵)C(O)OR⁵、-N(R⁵)C(O)R⁵、-N(R⁵)C(S)R⁵、-N(R⁵)C(O)N(R⁵)₂、-N(R⁵)C(S)N(R⁵)₂、-N(COR⁵)COR⁵、-N(OR⁵)R⁵、-C(=NH)N(R⁵)₂、-C(O)N(OR⁵)R⁵、-C(=NOR⁵)R⁵、-OP(O)(OR⁵)₂、-P(O)(R⁵)₂、-P(O)(OR⁵)₂、または-P(O)(H)(OR⁵)から独立して選択され；

出現するR⁵はそれぞれ、

H-、

(C₁-C₁₂)-脂肪族-、

(C₃-C₁₀)-シクロアルキル-または-シクロアルケニル-、

[(C₃-C₁₀)-シクロアルキルまたは-シクロアルケニル]-(C₁-C₁₂)-脂肪族-、

(C₆-C₁₀)-アリール-、

(C₆-C₁₀)-アリール-(C₁-C₁₂)脂肪族-、

(C₃-C₁₀)-ヘテロシクリル-、

(C₆-C₁₀)-ヘテロシクリル-(C₁-C₁₂)脂肪族-、

20

30

40

50

(C 5 - C 10) - ヘテロアリール - 、および

(C 5 - C 10) - ヘテロアリール - (C 1 - C 12) - 脂肪族 - から独立して選択され

ここで、同じ原子に結合した 2 個の R⁵ 基は、N、O、S、SO、または SO₂ から独立して選択される最大 3 個のヘテロ原子を有する 3 員～10 員芳香族環または非芳香族環を場合により形成してもよく、ここで、前記環は、(C 6 - C 10)アリール、(C 5 - C 10)ヘテロアリール、(C 3 - C 10)シクロアルキル、または (C 3 - C 10)ヘテロシクリルに場合により縮合されていてもよく；

ここで、R⁵ 基はそれぞれ、独立してかつ場合により 1 個以上の R⁷ で置換されていてもよく；

R⁶ は、

- R⁵、- C(O)R⁵、- C(O)OR⁵、- C(O)N(R⁵)₂ および - S(O)R⁵ より選択され；

出現する R⁷ はそれぞれ、

ハロゲン、- OR⁸、- NO₂、- CN、- CF₃、- OCF₃、- R⁸、オキソ、チオキソ、1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、- N(R⁸)₂、- SR⁸、- SOR⁸、- SO₂R⁸、- SO₂N(R⁸)₂、- SO₃R⁸、- C(O)R⁸、- C(O)C(O)R⁸、- C(O)CH₂C(O)R⁸、- C(S)R⁸、- C(S)OR⁸、- C(O)OR⁸、- C(O)C(O)OR⁸、- C(O)C(O)N(R⁸)₂、- OC(O)R⁸、- C(O)N(R⁸)₂、- OC(O)N(R⁸)₂、- C(S)N(R⁸)₂、- (CH₂)₀ - (CH₂)₂ NH C(O)R⁸、- N(R⁸)N(R⁸)CO₂R⁸、- N(R⁸)N(R⁸)C(O)OR⁸、- N(R⁸)N(R⁸)CON(R⁸)₂、- N(R⁸)SO₂R⁸、- N(R⁸)SO₂N(R⁸)₂、- N(R⁸)C(O)OR⁸、- N(R⁸)C(O)R⁸、- N(R⁸)C(S)R⁸、- N(R⁸)C(O)N(R⁸)₂、- N(COR⁸)COR⁸、- N(COR⁸)R⁸、- C(=NH)N(R⁸)₂、- C(O)N(OR⁸)R⁸、- C(=NOR⁸)R⁸、- OP(O)(OR⁸)₂、- P(O)(R⁸)₂、- P(O)(OR⁸)₂、または - P(O)(H)(OR⁸) から独立して選択され；

出現する R⁸ はそれぞれ、

H および (C 1 - C 6) - 脂肪族 - から独立して選択される、

化合物またはその塩。

(項目 2)

R² および R³ がそれぞれ、- OR⁵、- SR⁵、- NR⁵R⁶ および - OC(O)R⁵ から独立して選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

A が、N、O および S から独立して選択される最大 5 個のヘテロ原子を有する (C 5 - C 10) 芳香族環であり、ここで、前記芳香族環は、独立してかつ場合により 1 個以上の R⁷ で置換されていてもよい、項目 1 または 2 に記載の化合物。

(項目 4)

A が、N、O および S より選択される最大 2 個のヘテロ原子を有する場合により置換されていてもよい 5 員または 6 員芳香族環である、項目 3 に記載の化合物。

(項目 5)

A が、N、O および S より選択される最大 4 個のヘテロ原子を有する場合により置換されていてもよい二環式芳香族環である、項目 3 に記載の化合物。

(項目 6)

A が、以下の群：

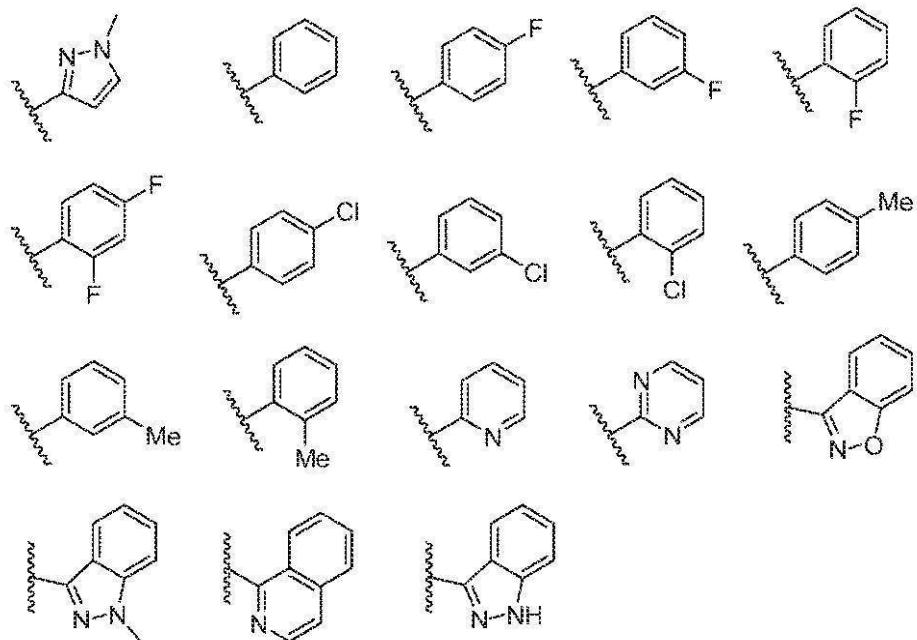
10

20

30

40

【化43】



10

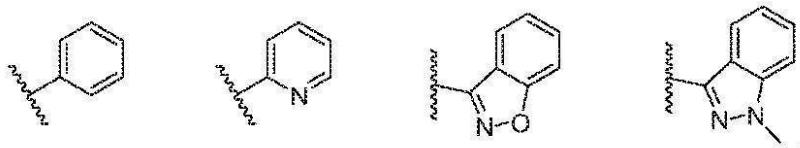
20

より選択され、ここで、Aは、場合により1個以上のR⁷でさらに置換されていてもよい、項目3に記載の化合物。

(項目7)

Aが、以下の群：

【化44】



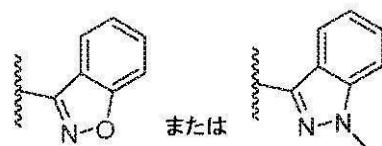
30

より選択され、ここで、Aは、場合により1個以上のR⁷でさらに置換されていてもよい、項目6に記載の化合物。

(項目8)

Aが、

【化45】



40

であり、ここで、Aは、場合により1個以上のR⁷でさらに置換されていてもよい、項目7に記載の化合物。

(項目9)

Xが-O-である、項目1～8のいずれか一項に記載の化合物。

(項目10)

50

R¹ が、 - H、 臭素、 ヨウ素、 メチル、 エチルまたは - CF₃ である、 項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 1)

R¹ が - H である、 項目 1 0 に記載の化合物。

(項目 1 2)

Z が = O または = S である、 項目 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 3)

Z が = O である、 項目 1 2 に記載の化合物。

(項目 1 4)

W が = O または = S である、 項目 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 1 5)

W が = O である、 項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 6)

Y が、 場合により 1 個以上の R⁴ で置換されていてもよい C 1 - 脂肪族基である、 項目 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 7)

Y が - CH₂ - である、 項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 1 8)

Y が、 場合により 1 個以上の R⁴ で置換されていてもよい C 2 - 脂肪族基である、 項目 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 1 9)

Y が - CH₂ - C (R⁴)₂ - である、 項目 1 8 に記載の化合物。

(項目 2 0)

Y が - CH₂ - CH₂ - である、 項目 1 9 に記載の化合物。

(項目 2 1)

出現する R⁴ がそれぞれ、 ハロゲンから独立して選択される、 項目 1 9 に記載の化合物。

(項目 2 2)

出現する R⁴ の両方が - F である、 項目 2 1 に記載の化合物。

30

(項目 2 3)

出現する R⁴ がそれぞれ、 独立して、 (C 1 - C 3) - 脂肪族基である、 項目 1 9 に記載の化合物。

(項目 2 4)

出現する R⁴ の両方が - CH₃ である、 項目 2 3 に記載の化合物。

(項目 2 5)

R² が - OR⁵ である、 項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 6)

R² が - OH である、 項目 2 5 に記載の化合物。

(項目 2 7)

R³ が - OR⁵ である、 項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

40

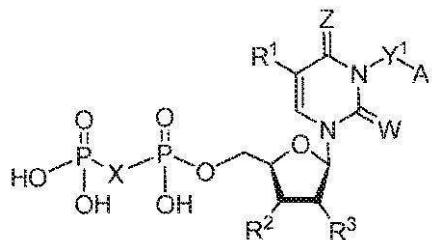
(項目 2 8)

R³ が - OH である、 項目 2 7 に記載の化合物。

(項目 2 9)

式 II :

【化 4 6】



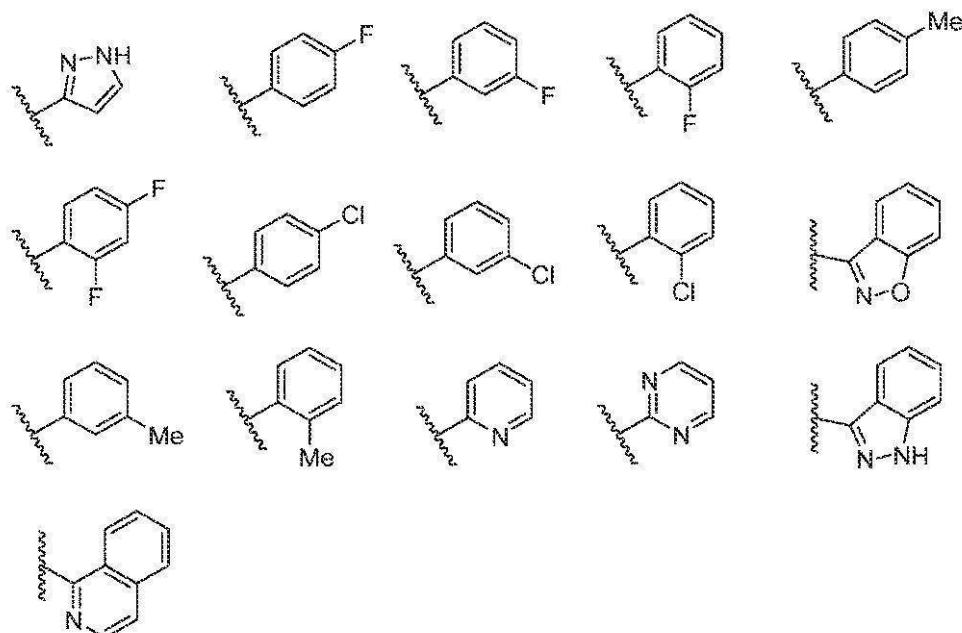
三

10

の化合物またはその塩であって、式中、

A は、

【化 4 7】



20

30

より選択される芳香族基であり、

ここで、Aは、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてもよく；またはAは、N、O、S、SO、またはSO₂から独立して選択される最大5個のヘテロ原子を有する3員～10員非芳香族環であり、ここで、前記非芳香族環は、独立してかつ場合により1個以上のR⁴で置換されていてもよく；

X は、 - O - 、 - S - 、 - N (R⁵) - および独立してかつ場合により 1 個以上の R⁴ で置換されていてもよい (C₁ - C₃) - 脂肪族基から独立して選択され；

Y^1 は、少なくとも 1 個のオキソで置換され、独立してかつ場合により 1 個以上の R^4 でさらに置換されていてもよい (C1 - C5) - 脂肪族基であり；

Z および W はそれぞれ、 = O 、 = S 、 = N (R⁵) 、 および = N O R⁵ から独立して選択され；

R¹ は、

- H、ハロゲン、- OR⁵、- CN、- CF₃、- OCF₃ および場合により 1 個以上の R⁴ で置換されていてもよい (C1-C6) - 脂肪族基より選択され;

R² および R³ はそれぞれ、 - OR⁵、 - SR⁵、 - NR⁵R⁶、 - OC(O)R⁵、
- OC(O)NR⁵R⁶、 および - OC(O)OR⁵ から独立して選択され；

出現する R^4 はそれぞれ、

ハロゲン、-OR⁵、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R⁵、オキソ、チオキソ、1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、-N(R⁵)₂、-SR

40

50

R^5 、-SOR 5 、-SO $_2$ R 5 、-SO $_2$ N(R 5) $_2$ 、-SO $_3$ R 5 、-C(O)R 5
 、-C(O)C(O)R 5 、-C(O)CH $_2$ C(O)R 5 、-C(S)R 5 、-C(S)
)OR 5 、-C(O)OR 5 、-C(O)C(O)OR 5 、-C(O)C(O)N(R 5) $_2$ 、-OC(O)N(R 5) $_2$ 、-C(S)
)N(R 5) $_2$ 、-(CH $_2$) $_0$ -NHC(O)R 5 、-N(R 5)N(R 5)CON(R 5) $_2$ 、-N(R 5)SO $_2$ R 5 、-N(R 5)SO $_2$ N(R 5) $_2$ 、-N(R 5)C(O)
 OR 5 、-N(R 5)C(O)R 5 、-N(R 5)C(S)R 5 、-N(R 5)C(O)
 N(R 5) $_2$ 、-N(R 5)C(S)N(R 5) $_2$ 、-N(COR 5)COR 5 、-N(COR 5)R 5 、-C(=N
 OR 5)R 5 、-OP(O)(OR 5) $_2$ 、-P(O)(R 5) $_2$ 、-P(O)(OR 5) $_2$ 、または-P(O)(H)(OR 5)から独立して選択され；
 10
 出現するR 5 はそれぞれ、

H -、

(C $_1$ -C $_1$ 2) - 脂肪族 -、

(C $_3$ -C $_1$ 0) - シクロアルキル - または - シクロアルケニル -、

[(C $_3$ -C $_1$ 0) - シクロアルキルまたは - シクロアルケニル] - (C $_1$ -C $_1$ 2) - 脂肪族 -、

(C $_6$ -C $_1$ 0) - アリール -、

(C $_6$ -C $_1$ 0) - アリール - (C $_1$ -C $_1$ 2) 脂肪族 -、

(C $_3$ -C $_1$ 0) - ヘテロシクリル -、

(C $_6$ -C $_1$ 0) - ヘテロシクリル - (C $_1$ -C $_1$ 2) 脂肪族 -、

(C $_5$ -C $_1$ 0) - ヘテロアリール - 、および

(C $_5$ -C $_1$ 0) - ヘテロアリール - (C $_1$ -C $_1$ 2) - 脂肪族 - から独立して選択され；

ここで、同じ原子に結合した2個のR 5 基は、N、O、S、SO、またはSO $_2$ から独立して選択される最大3個のヘテロ原子を有する3員~10員芳香族環または非芳香族環を場合により形成してもよく、ここで、前記環は、(C $_6$ -C $_1$ 0)アリール、(C $_5$ -C $_1$ 0)ヘテロアリール、(C $_3$ -C $_1$ 0)シクロアルキル、または(C $_3$ -C $_1$ 0)ヘテロシクリルに場合により縮合されていてもよく；

ここで、R 5 基はそれぞれ、独立してかつ場合により1個以上のR 7 で置換されていてもよく；

R 6 は、

-R 5 、-C(O)R 5 、-C(O)OR 5 、-C(O)N(R 5) $_2$ および -S(O)R 2 より選択され；

出現するR 7 はそれぞれ、

ハロゲン、-OR 8 、-NO $_2$ 、-CN、-CF $_3$ 、-OCF $_3$ 、-R 8 、オキソ、チオキソ、1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、-N(R 8) $_2$ 、-SR 8 、-SOR 8 、-SO $_2$ R 8 、-SO $_2$ N(R 8) $_2$ 、-SO $_3$ R 8 、-C(O)R 8 、-C(O)C(O)R 8 、-C(O)CH $_2$ C(O)R 8 、-C(S)R 8 、-C(S)OR 8 、-C(O)OR 8 、-C(O)C(O)OR 8 、-C(O)C(O)N(R 8) $_2$ 、-OC(O)N(R 8) $_2$ 、-C(S)N(R 8) $_2$ 、-(CH $_2$) $_0$ -NHC(O)R 8 、-N(R 8)N(R 8)CON(R 8) $_2$ 、-N(R 8)SO $_2$ R 8 、-N(R 8)SO $_2$ N(R 8) $_2$ 、-N(R 8)C(O)OR 8 、-N(R 8)C(S)R 8 、-N(R 8)C(O)N(R 8) $_2$ 、-N(R 8)C(S)N(R 8) $_2$ 、-N(COR 8)COR 8 、-N(COR 8)R 8 、-C(=NH)N(R 8) $_2$ 、-C(O)N(OR 8)R 8 、-C(=NOR 8)R 8 、-OP(O)(OR 8) $_2$ 、-P(O)(R 8) $_2$ 、-P(O)(OR 8) $_2$ 、または-P(O)(H)(OR 8)から独立して選択され；

10

20

30

40

50

出現する R⁸ はそれぞれ、
H - および (C 1 - C 6) - 脂肪族 - から独立して選択される、
化合物またはその塩。

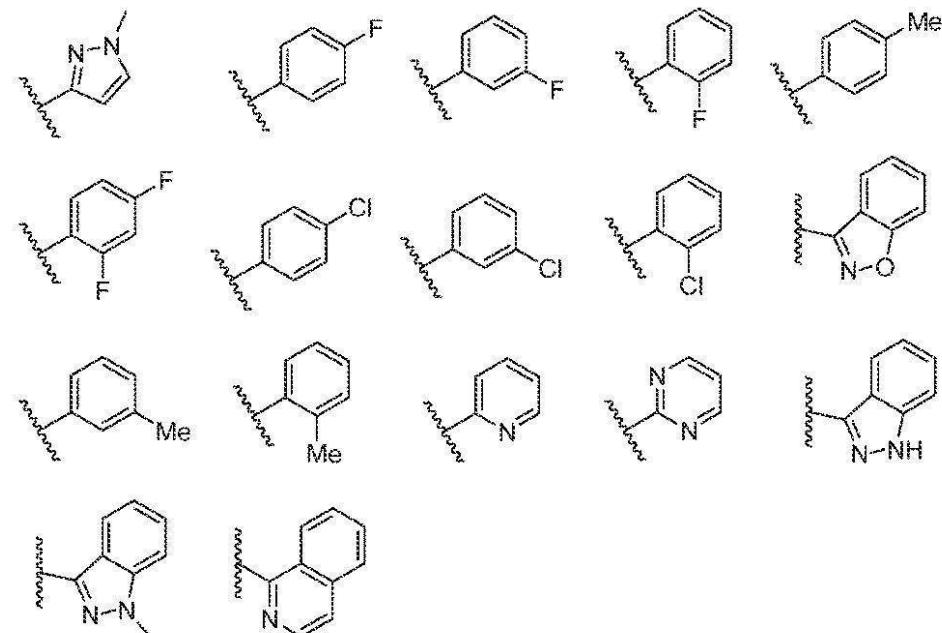
(項目 30)

R² および R³ がそれぞれ、 -OR⁵、 -SR⁵、 -NR⁵R⁶ および -OC(O)R⁵ から独立して選択される、項目 29 に記載の化合物。

(項目 31)

A が、以下の群：

【化 48】



10

20

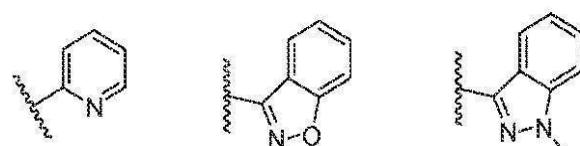
30

より選択される、項目 29 または 30 に記載の化合物。

(項目 32)

A が、以下の群：

【化 49】

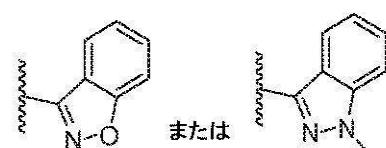


より選択される、項目 31 に記載の化合物。

(項目 33)

A が、

【化 50】



40

である、項目 32 に記載の化合物。

(項目 34)

X が -O - である、項目 29 ~ 33 のいずれか一項に記載の化合物。

50

(項目 3 5)

R¹ が、 - H、 臭素、 ヨウ素、 メチル、 エチルまたは - C F₃ である、 項目 2 9 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 6)

R¹ が - H である、 項目 3 5 に記載の化合物。

(項目 3 7)

Z が = O または = S である、 項目 2 9 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 8)

Z が = O である、 項目 3 7 に記載の化合物。

(項目 3 9)

W が = O または = S である、 項目 2 9 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 4 0)

W が = O である、 項目 3 9 に記載の化合物。

(項目 4 1)

Y¹ が、 オキソで置換されている C 1 - 脂肪族基である、 項目 2 9 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 2)

Y¹ が、 少なくとも 1 個のオキソで置換され、 場合により 1 個以上の R⁴ でさらに置換されていてもよい C 2 - 脂肪族基である、 項目 2 9 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 4 3)

Y¹ が - C (O) - C (R⁴)₂ - または - C (R⁴)₂ - C (O) - である、 項目 4 2 に記載の化合物。

(項目 4 4)

Y¹ が - C (O) - C H₂ - または - C H₂ - C (O) - である、 項目 4 3 に記載の化合物。

(項目 4 5)

Y¹ において出現する R⁴ がそれぞれ、 ハロゲンから独立して選択される、 項目 4 3 に記載の化合物。

30

(項目 4 6)

出現する R⁴ の両方が - F である、 項目 4 5 に記載の化合物。

(項目 4 7)

Y¹ において出現する R⁴ がそれぞれ、 独立して、 (C 1 - C 3) - 脂肪族基である、 項目 4 3 に記載の化合物。

(項目 4 8)

出現する R⁴ の両方が - C H₃ である、 項目 4 7 に記載の化合物。

(項目 4 9)

R² が - O R⁵ である、 項目 2 9 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 0)

R² が - O H である、 項目 4 9 に記載の化合物。

40

(項目 5 1)

R³ が - O R⁵ である、 項目 2 9 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物。

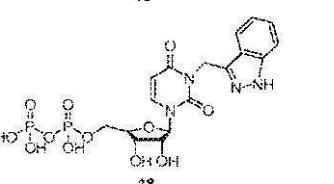
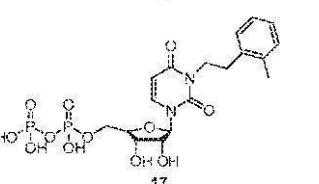
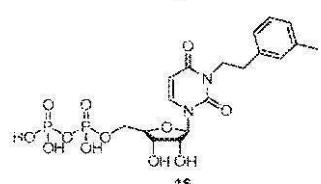
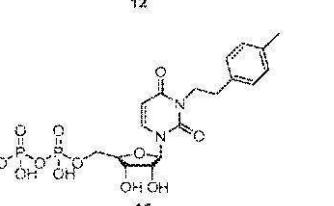
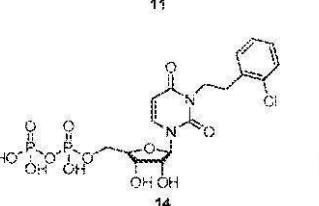
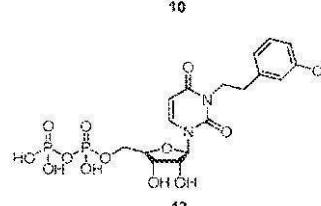
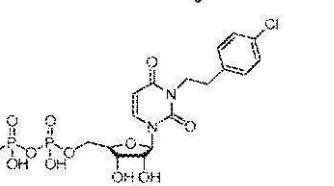
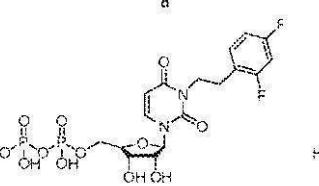
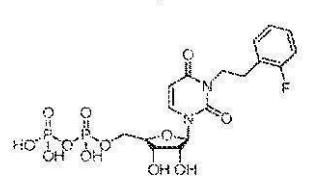
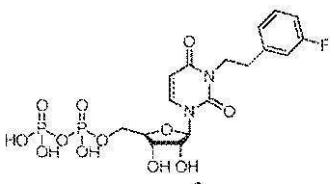
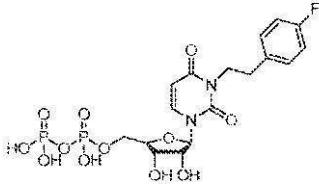
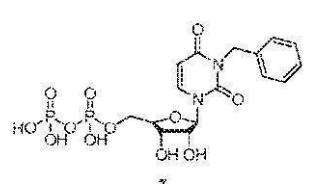
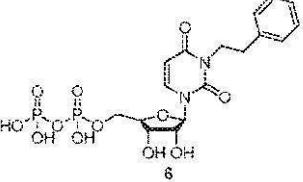
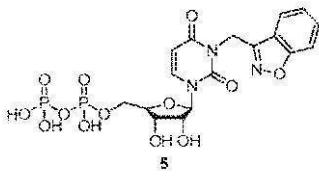
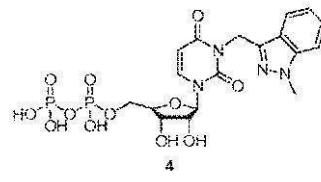
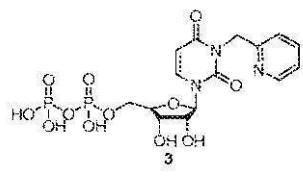
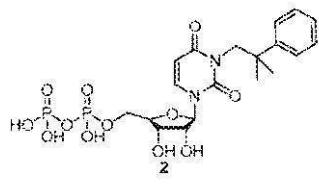
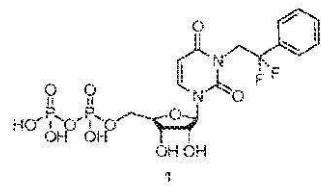
(項目 5 2)

R³ が - O H である、 項目 5 1 に記載の化合物。

(項目 5 3)

前記化合物が、 以下：

【化 5 1 - 1】

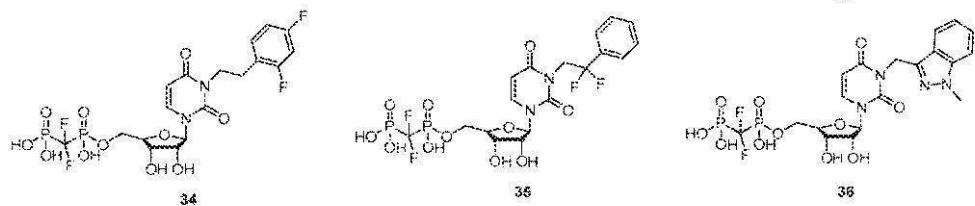
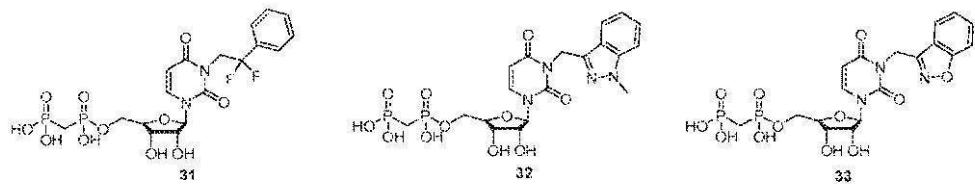
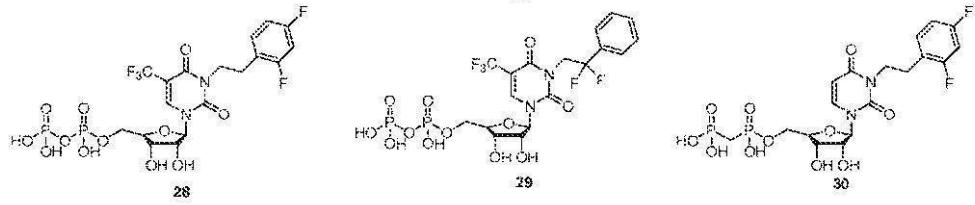
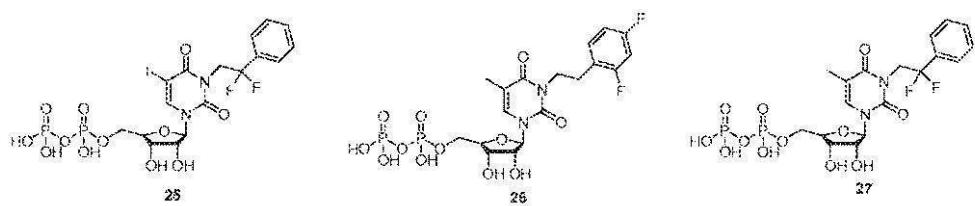
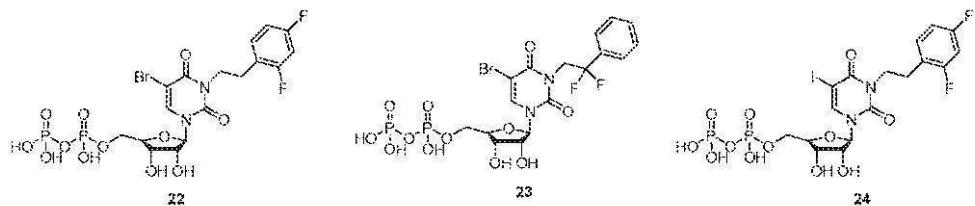
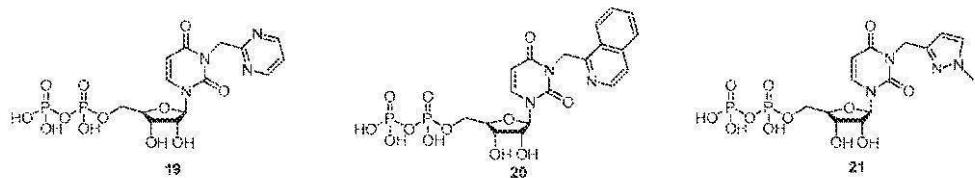


10

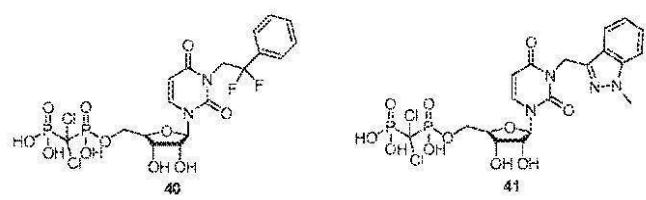
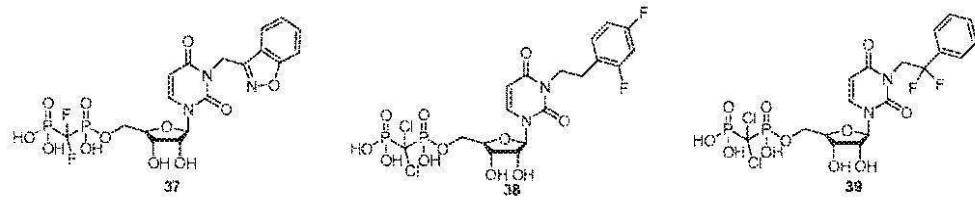
20

30

【化 5 1 - 2】



【化 5 1 - 3】



10

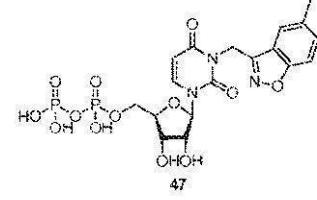
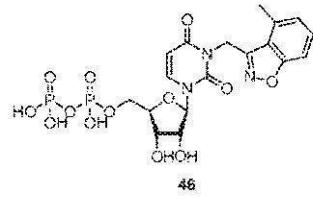
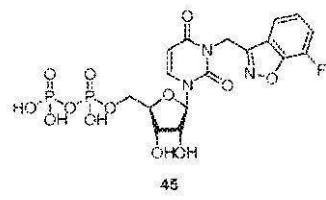
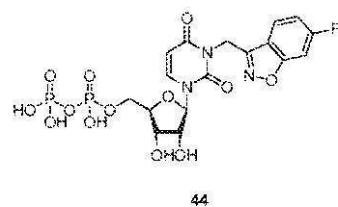
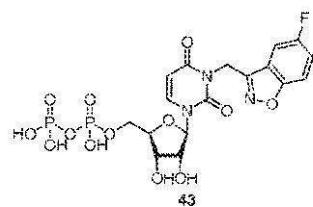
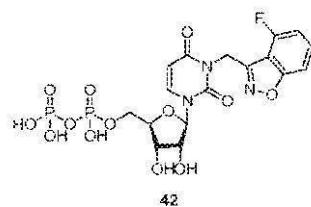
20

30

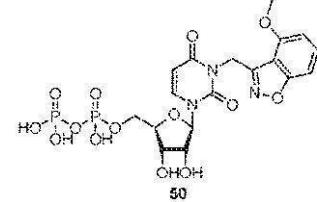
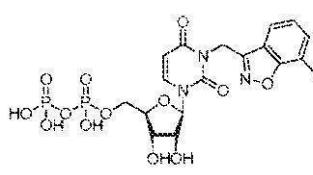
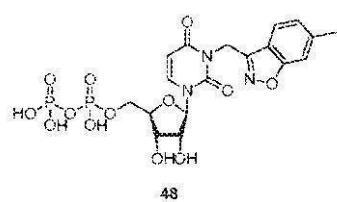
40

50

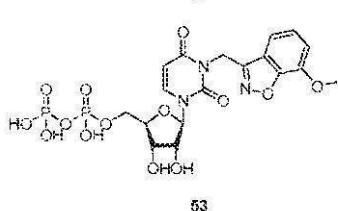
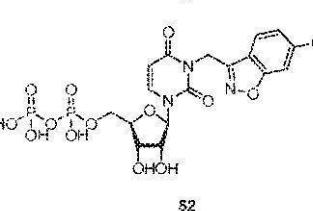
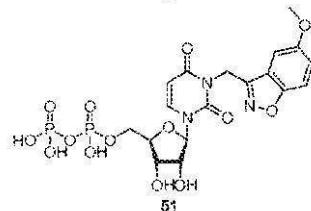
【化 5 1 - 4】



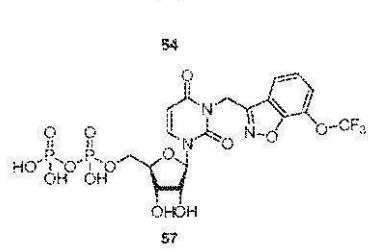
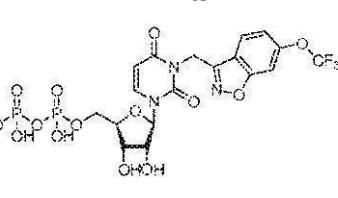
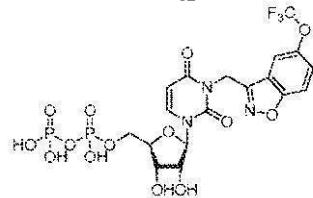
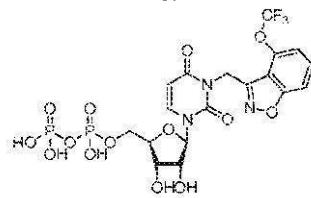
10



20



30



およびそれらの薬学的に受容可能な塩より選択される、項目 1 または 2 9 に記載の化合物。
。

40

(項目 5 4)

項目 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物と、受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクルとを含む、医薬組成物。

(項目 5 5)

神経変性障害の処置を必要とする被験体における神経変性障害を処置するための方法であって、治療有効量の項目 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

(項目 5 6)

前記神経変性障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、軽度認知障害 (M C I) 、ハンチントン病、多発性硬化症および脳血管障害より選択される、項目 5 5 に記載の方法

50

。

(項目 57)

外傷性脳損傷の処置を必要とする被験体における外傷性脳損傷を処置するための方法であって、治療有効量の項目1～53のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

(項目 58)

疼痛の処置を必要とする被験体における疼痛を処置するための方法であって、治療有効量の項目1～53のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

(項目 59)

前記疼痛が、筋骨格痛、線維筋痛症、筋膜痛、月経期間の際の痛み、変形性関節症の際の痛み、関節リウマチの際の痛み、胃腸管の炎症の際の痛み、心筋の炎症の際の痛み、多発性硬化症の際の痛み、神経炎の際の痛み、AIDSの際の痛み、化学療法の際の痛み、腫瘍疼痛、頭痛、CPS、中枢性疼痛、神経因性疼痛、三叉神経痛、帯状疱疹、断端痛(stamp pain)、幻肢痛、頸関節症、神経損傷、偏頭痛、帯状疱疹後神経痛、神経系の傷害、切断術による感染症、代謝障害もしくは変性疾患の結果として引き起こされる神経因性疼痛、糖尿病、偽感覚、甲状腺機能不全症、尿毒症、ビタミン欠乏もしくはアルコール症に関連する神経因性疼痛、傷害後の急性疼痛、術後疼痛、急性痛風の際の痛みまたは手術による痛みより選択される、項目58に記載の方法。

10

(項目 60)

ダウント候群(DS)の処置を必要とする被験体におけるダウント候群を処置するための方法であって、治療有効量の項目1～53のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

20

(項目 61)

前記化合物が、局所、肺、局所内部(internal topical)、皮内、静脈内、皮下、鼻腔内、表皮、眼、口腔、脳室内および髄腔内からなる群より選択される経路によって投与される、項目55～60のいずれか一項に記載の方法。

(項目 62)

処置が、認知機能の改善、認知低下の予防もしくは遅延、記憶および／もしくは学習の改善、アミロイド斑負荷の減少、シナプス可塑性の増大、海馬長期増強の改善、または、アミロイドクリアランスの増強の1つ以上より選択される有益な効果を提供することを含む、項目55～57または60のいずれかに記載の方法。

30

(項目 63)

認知機能の改善を必要とする被験体における認知機能を改善する方法であって、有効量のP₂Y₆アゴニストを前記被験体に投与することを含み、認知機能の改善を必要とする前記被験体がアルツハイマー病を有する、方法。

(項目 64)

認知障害の軽減または遅延を必要とする被験体における認知障害を軽減または遅延する方法であって、有効量のP₂Y₆アゴニストを前記被験体に投与することを含み、認知障害の軽減または遅延を必要とする前記被験体がアルツハイマー病を有する、方法。

40

(項目 65)

海馬長期増強の改善を必要とする被験体における海馬長期増強を改善する方法であって、有効量のP₂Y₆アゴニストを前記被験体に投与することを含み、海馬長期増強の改善を必要とする前記被験体がアルツハイマー病を有する、方法。

(項目 66)

アミロイドクリアランス速度の増強を必要とする被験体におけるアミロイドクリアランス速度を増強する方法であって、有効量のP₂Y₆アゴニストを前記被験体に投与することを含み、アミロイドクリアランス速度の増強を必要とする前記被験体がアルツハイマー病を有する、方法。

(項目 67)

P₂Y₆アゴニストがUDP誘導体である、項目62～65のいずれかに記載の方法。

50

(項目 6 8)

認知機能の改善を必要とする被験体における認知機能を改善する方法であって、有効量の項目 1 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物を前記被験体に投与することを含み、認知機能の改善を必要とする前記被験体がアルツハイマー病を有する、方法。

(項目 6 9)

認知障害の軽減または遅延を必要とする被験体における認知障害を軽減または遅延する方法であって、有効量の項目 1 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物を前記被験体に投与することを含み、認知障害の軽減または遅延を必要とする前記被験体がアルツハイマー病を有する、方法。

(項目 7 0)

海馬長期増強の改善を必要とする被験体における海馬長期増強を改善する方法であって、有効量の項目 1 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物を前記被験体に投与することを含み、海馬長期増強の改善を必要とする前記被験体がアルツハイマー病を有する、方法。

(項目 7 1)

アミロイドクリアランス速度の増強を必要とする被験体における アミロイドクリアランス速度を増強する方法であって、有効量の項目 1 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物を前記被験体に投与することを含み、アミロイドクリアランス速度の増強を必要とする前記被験体がアルツハイマー病を有する、方法。

(項目 7 2)

アミロイドクリアランス速度の増強を必要とする被験体における アミロイドクリアランス速度を増強する方法であって、有効量の項目 1 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物を前記被験体に投与することを含み、アミロイドクリアランス速度の増強を必要とする前記被験体が外傷性脳損傷を有する、方法。

(項目 7 3)

アミロイドクリアランス速度の増強を必要とする被験体における アミロイドクリアランス速度を増強する方法であって、有効量の項目 1 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物を前記被験体に投与することを含み、アミロイドクリアランス速度の増強を必要とする前記被験体がダウント症候群を有する、方法。

(項目 7 4)

P_2Y_6 アゴニストである、項目 1 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物。

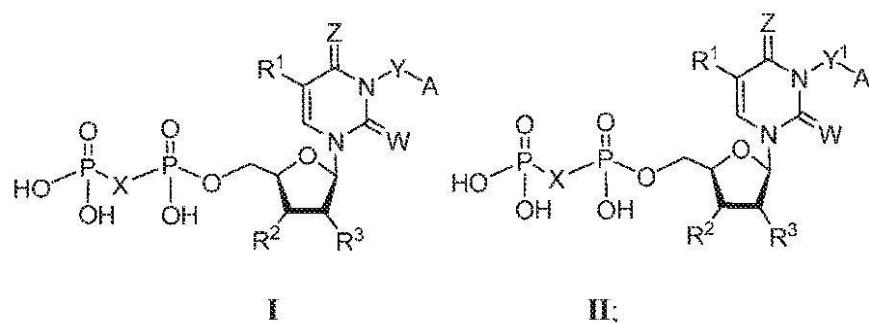
(項目 7 5)

細胞中の P_2Y_6 を刺激する方法であって、前記細胞を項目 1 ~ 5 3 または 7 4 のいずれかに記載のプロドラッグと接触させることを含む、方法。

本開示は、式 I および II :

【0008】

【化 1】



(式中、可変要素は、本明細書において定義されるとおりである)の化合物、それに加えてその薬学的に受容可能な塩を提供することによって、前述の必要性に対応する。これらの化合物は、典型的には、 P_2Y_6 受容体の選択的リガンドである。ある特定の実施形態では、本明細書において記載される化合物は、 P_2Y_6 受容体のアゴニストである。式 I および II の化合物は、本明細書において記載される症状を処置するのに使用することが

10

20

30

40

50

できる。

【0009】

本開示はまた、上記化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物を提供する。本開示はまた、本明細書において記載される症状の1つ以上を処置するための医薬品の製造における、本明細書において開示される化合物の使用を含む。

【0010】

本開示の別の態様では、本明細書において記載される化合物を使用して、神経変性、疼痛および外傷性脳損傷の処置を必要とするかまたはこれらのリスクを有する被験体における神経変性、疼痛および外傷性脳損傷を処置するための方法が提供される。

【0011】

別の態様では、本開示は、ブラーク断面積を減少させるため、認知機能を改善するため、認知障害を軽減もしくは遅延するため、記憶を改善もしくは回復するため、シナプス可塑性を増強するため、または海馬長期増強を改善するための方法であって、これらを必要とするかまたはこれらのリスクを有する被験体にP₂Y₆アゴニストを投与することによる方法を提供する。アミロイドクリアランスを増強する方法も提供される。それを必要とする被験体には、アルツハイマー病を有する被験体（アルツハイマー病を有すると疑われる被験体を含む）が含まれる。それを必要とするさらなる被験体は、ダウン症候群を有する被験体であり、P₂Y₆アゴニストの投与は、例えば、認知機能の改善、認知障害の軽減、記憶の改善もしくは回復、海馬長期増強の改善、シナプス可塑性の増強、またはアミロイドクリアランスの増強によってダウン症候群を処置するのに使用される。例示的なP₂Y₆アゴニストは、本明細書において開示される。

10

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、生きているPAPPマウスのバレル皮質におけるアミロイド斑をメトキシX04で標識した二光子顕微鏡画像を示す：(A)1日目の画像；(B)図1Aの白枠内の画像部分の拡大図、ローダミンデキストランで血漿を標識した；(C)図1Aの白枠内の画像部分の拡大図、矢印は、高密度コアのブラークを示す；(D) UDP注射後の4日目の同じイメージング領域の画像；(E)図1Dの白枠内の画像部分の拡大図、ローダミンデキストランで血漿を標識した；および(F)図1Dの白枠内の画像部分の拡大図、矢印は、高密度コアのブラークを示す。

20

【図2】図2は、UDPまたは人工脳脊髄液(ACSF)による処置後のPAPPマウスのバレル皮質におけるブラーク数、ブラーク負荷、および個々のブラークの断面サイズの定量分析を示す：(A)ブラーク数の定量分析；(B)ブラーク負荷の定量分析；(C)ブラークの断面サイズの定量分析；(D)ブラーク負荷の4日目/1日目の比の有意な減少によって示されるように、UDP処置は、ブラーク負荷を減少させる；および(E)ブラーク負荷の4日目/1日目の比の有意な減少によって示されるように、UDP処置は、ブラーク数を減少させる。

30

【図3】図3は、UDPによる処置後のPAPPマウスの皮質および海馬におけるブラーク負荷の死後免疫組織化学分析を示す。アミロイドペプチド特異的抗体1-40および1-42を免疫組織化学分析に使用した：(A)1-40を使用した免疫組織化学分析(1日目)；(B)1-40を使用した免疫組織化学分析(UDPによる処置後の4日目)；(C)1-42を使用した免疫組織化学分析(1日目)；および(D)1-42を使用した免疫組織化学分析(UDPによる処置後の4日目)。

40

【図4】図4は、UDPまたはACSFによる処置後のPAPPマウスの皮質および海馬におけるブラーク負荷(%)の定量を示す：アミロイドペプチド特異的抗体1-40および1-42を定量に使用した。(A)1-40染色を使用した皮質におけるブラーク負荷(%)；(B)1-40染色を使用した海馬におけるブラーク負荷(%)；(C)1-42染色を使用した皮質におけるブラーク負荷(%)；(D)1-42染色を使用した海馬におけるブラーク負荷(%)；(E)UDP処置は、ELISAで検出される可溶性A40レベルを低下させた；および(F)UDP処置は、ELISAで検

50

出される可溶性 A 42 レベルを低下させた。

【図 5】図 5 は、3 - フェナシル - UDP を 2、4 および 6 日間連続して腹腔内 (i.p.) 注射した後の PSAPP マウスの皮質および海馬における PLAQUE 負荷の死後免疫組織化学分析を示す。アミロイド 特異的抗体 1 - 40 を分析に使用した。(A) 1 - 40 を使用した免疫組織化学分析 (3 - フェナシル - UDP 処置なし) ; (B) 1 - 40 を使用した免疫組織化学分析 (3 - フェナシル - UDP を 2 日間連続して腹腔内注射した後) ; (C) 1 - 40 を使用した免疫組織化学分析 (3 - フェナシル - UDP を 4 日間連続して腹腔内注射した後) ; および (D) 1 - 40 を使用した免疫組織化学分析 (3 - フェナシル - UDP を 6 日間連続して腹腔内注射した後)。

【図 6 - 1】図 6 は、3 - フェナシル - UDP またはビヒクル対照を 2、4、6 日間連続して処置および 6 日間 + 2 週間で処置した後の PSAPP マウスの皮質 (Cx) および海馬 (Hipp) における PLAQUE 負荷 (%) の定量を示す。化合物の脳室内 (i.c.v.) および腹腔内 (i.p.) 投与に使用したビヒクル対照は、それぞれ ACSF および生理食塩水であった。アミロイド ペプチド特異的抗体 1 - 40 を定量に使用した。(A) 1 - 40 染色を使用した皮質における PLAQUE 負荷 (%) ; (B) 1 - 40 染色を使用した海馬における PLAQUE 負荷 (%) ; (C) 3 つの用量の 3 - フェナシル - UDP (PSB0474) で 1 週間毎日処置した後の海馬における A 40 PLAQUE 負荷 (%) ; (D) 3 つの用量の 3 - フェナシル - UDP (PSB0474) で 1 週間毎日処置した後の海馬における A 42 PLAQUE 負荷 (%) ; (E) 3 つの用量の 3 - フェナシル - UDP (PSB0474) で 1 週間毎日処置した後の皮質における A 40 PLAQUE 負荷 (%) ; および (F) 3 つの用量の 3 - フェナシル - UDP (PSB0474) で 1 週間毎日処置した後の皮質における A 42 PLAQUE 負荷 (%)。

【図 6 - 2】図 6 は、3 - フェナシル - UDP またはビヒクル対照を 2、4、6 日間連続して処置および 6 日間 + 2 週間で処置した後の PSAPP マウスの皮質 (Cx) および海馬 (Hipp) における PLAQUE 負荷 (%) の定量を示す。化合物の脳室内 (i.c.v.) および腹腔内 (i.p.) 投与に使用したビヒクル対照は、それぞれ ACSF および生理食塩水であった。アミロイド ペプチド特異的抗体 1 - 40 を定量に使用した。(A) 1 - 40 染色を使用した皮質における PLAQUE 負荷 (%) ; (B) 1 - 40 染色を使用した海馬における PLAQUE 負荷 (%) ; (C) 3 つの用量の 3 - フェナシル - UDP (PSB0474) で 1 週間毎日処置した後の海馬における A 40 PLAQUE 負荷 (%) ; (D) 3 つの用量の 3 - フェナシル - UDP (PSB0474) で 1 週間毎日処置した後の海馬における A 42 PLAQUE 負荷 (%) ; (E) 3 つの用量の 3 - フェナシル - UDP (PSB0474) で 1 週間毎日処置した後の皮質における A 40 PLAQUE 負荷 (%) ; および (F) 3 つの用量の 3 - フェナシル - UDP (PSB0474) で 1 週間毎日処置した後の皮質における A 42 PLAQUE 負荷 (%)。

【図 7】図 7 は、ACSF または UDP による処置後の恐怖条件付け研究における PAS-PP マウスの凍結拳動 (凍結%) を示す : (A) ACSF および UDP による処置 5 分後の PAS-PP マウスの凍結拳動 (凍結%) ; (B) ACSF または UDP で処置した PSAPP マウスの総凍結率の分析 ; および (C) 文脈恐怖条件付け試験を使用すると、ACSF で処置した PAS-PP マウス (白色のバー) は、年齢適合野生型 (斜線のバー) と比較して有意に少ない凍結時間を示したが、これは、PS1 / APP における記憶障害を示唆している ; 試験 3 日前に UDP 処置すると、凍結拳動 (黒色のバー) が、ACSF 処置と比較して有意に改善された。

【図 8】図 8 は、高周波刺激 (HFS) (100 Hz で 100 パルス、20 秒間隔で 4 回) を用いて、PSAPP マウスにおいて興奮性シナプス後場電位 (fEPSP) % として記録された海馬長期増強 (LTP) を示す : (A) 高齢 PSAPP マウス (PSAPP+/+) の海馬 CA1 領域内のシェファー側枝シナプスの LTP (fEPSP%) は、同腹子 (PSAPP -/-) と比較して低下している ; (B) UDP または ACSF による処置後の PSAPP マウスの LTP (fEPSP%) は増加している ; (C) PSAPP マウスにおける最後 15 分間の増強作用 (fEPSP の傾き (%)) の分析。

10

20

30

40

50

【図9-1】図9は、3-フェナシル-UDP (PSB0474)による処置後の恐怖条件付け研究におけるPASPPマウスの凍結拳動(凍結%)を示す。(A)2つの異なる投与量(すなわち、1μg/mlおよび1mg/ml)の生理食塩水ビヒクル対照または3-フェナシル-UDP (PSB0474)による処置5分後の対照同腹子(PSAPP-/-)およびPASPPマウスの凍結拳動(凍結%)；(B)PASPPマウスの総凍結率の分析；および(C)文脈恐怖条件付け試験を使用すると、ACSFで処置したPASPPマウス(白色のバー)は、年齢適合野生型(斜線のバー)と比較して有意に少ない凍結時間を示したが、これは、PS1/APPにおける記憶障害を実証している；1ug/kgの3-フェナシル-UDP (PSB0474)で1週間処置(灰色のバー)すると、記憶障害が、ビヒクル処置(白色のバー)と比較して回復した。

10

【図9-2】図9は、3-フェナシル-UDP (PSB0474)による処置後の恐怖条件付け研究におけるPASPPマウスの凍結拳動(凍結%)を示す。(A)2つの異なる投与量(すなわち、1μg/mlおよび1mg/ml)の生理食塩水ビヒクル対照または3-フェナシル-UDP (PSB0474)による処置5分後の対照同腹子(PSAPP-/-)およびPASPPマウスの凍結拳動(凍結%)；(B)PASPPマウスの総凍結率の分析；および(C)文脈恐怖条件付け試験を使用すると、ACSFで処置したPASPPマウス(白色のバー)は、年齢適合野生型(斜線のバー)と比較して有意に少ない凍結時間を示したが、これは、PS1/APPにおける記憶障害を実証している；1ug/kgの3-フェナシル-UDP (PSB0474)で1週間処置(灰色のバー)すると、記憶障害が、ビヒクル処置(白色のバー)と比較して回復した。

20

【図10-1】図10は、本開示の化合物を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化を示す。蛍光Ca²⁺標識f1uo-4を用いて受容体誘導性のCa²⁺変化を測定することによって、化合物をP₂Y₆受容体の活性化について試験した：(A)化合物6のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(B)化合物3のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(C)化合物4のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(D)化合物1のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(E)化合物5のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(F)化合物44のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(G)化合物45のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(H)化合物46のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(I)化合物47のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(J)化合物48のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；および(K)化合物49のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化。

30

【図10-2】図10は、本開示の化合物を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化を示す。蛍光Ca²⁺標識f1uo-4を用いて受容体誘導性のCa²⁺変化を測定することによって、化合物をP₂Y₆受容体の活性化について試験した：(A)化合物6のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(B)化合物3のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(C)化合物4のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(D)化合物1のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(E)化合物5のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(F)化合物44のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(G)化合物45のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(H)化合物46のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(I)化合物47のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；(J)化合物48のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化；および(K)化合物49のナトリウム塩を使用したP₂Y₆受容体の用量反応活性化。

40

【図11】図11は、ビヒクル対照または化合物5による処置後の恐怖条件付け研究におけるPASPPマウスの凍結拳動(凍結%)を示す：文脈恐怖条件付け試験を使用すると、ビヒクル対照で処置したPSAPPマウス(黒色のバー)は、年齢適合野生型(白色のバー)と比較して有意に少ない凍結時間を示したが、これは、PSAPPにおける記憶障

50

害を示唆している；試験前に化合物5を投与すると、凍結拳動（斜線のバー）が、対照処置と比較して有意に改善されたが、これは、化合物5が記憶を回復することを示している。

【図12】図12は、化合物5またはビヒクリ対照による処置後のPAPPマウスの皮質（Cx）および海馬（Hp）におけるブラーク負荷を示す。（A）化合物5またはビヒクリ対照による処置後の皮質におけるA ブラーク負荷（%）；（B）化合物5またはビヒクリ対照による処置後の海馬におけるA ブラーク負荷（%）；および（C）化合物5またはビヒクリ対照による処置後のPAPPマウスの皮質および海馬におけるA 42 ブラーク負荷の死後免疫組織化学分析。アミロイド特異的抗体 1-42を分析に使用した。

10

【発明を実施するための形態】

【0013】

発明の詳細な説明

定義

本明細書において別段の定義がされない限り、本出願において使用される科学用語および技術用語は、当業者が一般に理解する意味を有する。一般に、本明細書において記載される、化学、細胞および組織培養、分子生物学、細胞生物学およびがん生物学、神経生物学、神経化学、ウイルス学、免疫学、微生物学、薬理学、遺伝学ならびにタンパク質化学および核酸化学に関連して使用される命名法、およびこれらの技術は、当技術分野において周知であり一般に使用されるものである。

20

【0014】

本開示の方法および技術は一般に、別段の指示がされない限り、当技術分野において周知の従来の方法によって、ならびに本明細書を通して引用および考察される様々な一般およびより特定の参考文献において記載されているように行われる。例えば、「Principles of Neural Science」, McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, 'Intuitive Biostatistics', Oxford University Press, Inc. (1995); Lodishら、「Molecular Cell Biology」, 4th ed., W.H. Freeman & Co., New York (2000); Griffithsら、「Introduction to Genetic Analysis」, 7th ed., W.H. Freeman & Co., N.Y. (1999); and Gilbertsら、「Developmental Biology」, 6th ed., Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000)を参照されたい。

30

【0015】

本明細書において使用される化学用語は、「The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms」, Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985)によって例示されるように、当技術分野における従来の使用にしたがって使用される。

【0016】

上記のすべて、ならびに本出願において言及される任意の他の刊行物、特許および公開された特許出願は、参照により本明細書に組み込まれる。矛盾している場合、その特定の定義を含めて、本明細書を優先する。

40

【0017】

「薬剤」という用語は、本明細書において、化合物（例えば、有機または無機化合物、化合物の混合物）、生体高分子（例えば、核酸、抗体（その部分、ならびにヒト化抗体、キメラ抗体およびヒト抗体およびモノクローナル抗体を含む）、タンパク質またはその部分、例えば、ペプチド、脂質、炭水化物）、または生物学的材料、例えば、細菌、植物、真菌、または動物（特に、哺乳動物）の細胞もしくは組織から作製した抽出物を表すに使用される。薬剤は、例えば、構造に関して公知である薬剤、および構造に関して公知で

50

はない薬剤を含む。このような薬剤の P_2Y_6 結合活性（例えば、アゴニスト活性）によって、これらの薬剤を本開示の方法および組成物における「治療剤」として適したものにすることができる。

【0018】

「患者」、「被験体」または「個体」は互換的に使用され、ヒトまたはヒトではない動物を指す。これらの用語には、哺乳動物、例えば、ヒト、靈長類、家畜動物（ウシ、ブタなどを含む）、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコなど）、およびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）が含まれる。

【0019】

症状または患者を「処置する」とは、臨床的結果を含む有益または所望の結果を得る措置を講じることを指す。有益または所望の臨床的結果には、これらに限定されないが、神経変性および外傷性脳損傷ならびに疼痛を含む神経障害に関連する1つ以上の症候の緩和、軽減、またはその進行を遅延させることが含まれる。ある特定の実施形態では、処置は、予防的でもよい。例示的な有益な臨床結果は、本明細書において記載される。

10

【0020】

被験体への物質、化合物または薬剤「を投与すること」または被験体への物質、化合物または薬剤「の投与」は、当業者に公知の種々の方法の1つを使用して行うことができる。例えば、化合物または薬剤は、静脈内に、動脈に、皮内に、筋肉内に、腹腔内に、静脈内に、皮下に、目に、舌下に、経口で（経口摂取による）、鼻腔内に（吸入による）、脊髄内に、脳内に、および経皮で（吸収による、例えば、皮膚の管路（duct）を通して）投与することができる。化合物または薬剤はまた、該化合物または薬剤の持続放出、徐放または制御放出を提供する、再充填可能なデバイスもしくは生分解性ポリマー デバイスもしくは他のデバイス、例えば、パッチおよびポンプ、または製剤によって適切に導入することができる。投与はまた、例えば、1回、複数回、および／または1回以上の長期間にわたって行うことができる。いくつかの実施形態では、上記投与は、直接的投与（自己投与を含む）、および間接的投与（薬物の処方する行為を含む）の両方を含む。例えば、本明細書において使用する場合、薬物を自己投与するよう患者に指示し、または該薬物を他の人から投与を受けるよう患者に指示し、および／または患者に薬物についての処方箋を提供する医師が、該薬物を該患者に投与する。

20

【0021】

30

被験体への物質、化合物または薬剤を投与する適切な方法はまた、例えば、該被験体の年齢、該被験体が投与時に活動的または不活発であるか、該被験体が投与時に認知が障害されているか、該障害の程度、ならびに該化合物または薬剤の化学的および生物学的特性（例えば、溶解性、消化性、バイオアベイラビリティー、安定性および毒性）に依存するであろう。いくつかの実施形態では、化合物または薬剤は、例えば、摂取によって被験体に経口投与される。いくつかの実施形態では、上記経口投与される化合物または薬剤は、持続放出製剤もしくは徐放製剤中に存在し、またはこのような徐放もしくは持続放出のためのデバイスを使用して投与される。

【0022】

40

薬物または薬剤の「治療有効量」または「治療有効用量」は、被験体に投与された場合に意図する治療効果を有する薬物または薬剤の量である。完全な治療効果は、1回の用量の投与によって必ずしも起こる訳ではなく、一連の用量の投与の後にのみ起こり得る。このように、治療有効量は、1回以上の投与で施され得る。被験体が必要とする正確な有効量は、例えば、該被験体のサイズ、健康および年齢、認知障害または処置されている症候（例えば、神経変性（例えば、アルツハイマー病）、疼痛および外傷性脳損傷）の他の症候の性質および程度、投与のために選択される治療剤または治療剤の組み合わせ、ならびに投与方法に依存するであろう。当業者であれば、通例の実験作業によって所与の状況について有効量を容易に決定することができる。

【0023】

「リガンド」は、本明細書において使用する場合、 P_2Y_6 受容体などの別の分子に特

50

異的に結合することができる任意の分子を指す。「リガンド」という用語は、アゴニストおよびアンタゴニストの両方を含む。「アゴニスト」は、生物学的活性分子（例えば、酵素または受容体）と直接的または間接的に相互作用する場合に、その生物学的活性の増加を引き起こす作用物質を意味する。「アンタゴニスト」は、生物学的活性分子（例えば、酵素または受容体）と直接的または間接的に相互作用する場合に、その生物学的活性の減少を引き起こす作用物質を意味する。ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、P₂Y₆受容体のアゴニストである。

【0024】

「脂肪族」という用語は、本明細書において使用する場合、直鎖状もしくは分岐状アルキル、アルケニルまたはアルキニルを意味する。アルケニルまたはアルキニルの実施形態は、脂肪族鎖中に少なくとも2個の炭素原子を必要とすると理解されよう。脂肪族基は典型的には、1個（または2個）～12個の炭素、例えば、1個（または2個）～4個の炭素を含有する。

【0025】

「アリール」という用語は、本明細書において使用する場合、単環式または二環式の炭素環式芳香族環系を意味する。フェニルは、単環式芳香族環系の一例である。二環式芳香族環系は、両方の環が芳香族である系、例えば、ナフチル、および2つの環の1つのみが芳香族である系、例えば、テトラリンを含む。

【0026】

「複素環式」という用語は、本明細書において使用する場合、化学的に安定的な配置で、各環中にO、N、NH、S、SO、またはSO₂より選択される1～3個のヘテロ原子またはヘテロ原子基を有する単環式または二環式の非芳香族環系を指す。「ヘテロシクリル」の二環式非芳香族環系の実施形態では、1つまたは両方の環は、上記ヘテロ原子またはヘテロ原子基を含有することができる。別の複素環式環系の実施形態では、非芳香族複素環式環は、場合により芳香族炭素環に縮合されていてもよい。

【0027】

複素環式環の例には、3-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン、3-(1-アルキル)-ベンゾイミダゾール-2-オン、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリノ、3-モルホリノ、4-モルホリノ、2-チオモルホリノ、3-チオモルホリノ、4-チオモルホリノ、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-テトラヒドロピペラジニル、2-テトラヒドロピペラジニル、3-テトラヒドロピペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、5-ピラゾリニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2-チアゾリジニル、3-チアゾリジニル、4-チアゾリジニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、5-イミダゾリジニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアン、および1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オンが含まれる。

【0028】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書において使用する場合、化学的に安定的な配置で、各環中にO、N、NHまたはSより選択される1～3個のヘテロ原子またはヘテロ原子基を有する単環式または二環式の芳香族環系を意味する。「ヘテロアリール」のこのような二環式芳香族環系の実施形態では、両方の環は、芳香族でもよく、1つまたは両方の環は、上記ヘテロ原子またはヘテロ原子基を含有することができる。

【0029】

ヘテロアリール環の例には、2-フラニル、3-フラニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジ

10

20

30

40

50

ル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル)、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、テトラゾリル(例えば、5-テトラゾリル)、トリアゾリル(例えば、2-トリアゾリルおよび5-トリアゾリル)、2-チエニル、3-チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、インドリル(例えば、2-インドリル)、ピラゾリル(例えば、2-ピラゾリル)、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、ブリニル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、キノリニル(例えば、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル)、およびイソキノリニル(例えば、1-イソキノリニル、3-イソキノリニル、または4-イソキノリニル)が含まれる。

【0030】

「シクロアルキルまたはシクロアルケニル」という用語は、芳香族ではない、単環式または縮合もしくは橋架けした二環式の炭素環式環系を指す。シクロアルケニル環は、1つ以上の不飽和単位を有する。例示的なシクロアルキル基またはシクロアルケニル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、ノルボルニル、アダマンチルおよびデカリニルが含まれる。

【0031】

本明細書において使用する場合、炭素原子の表記は、示された整数および任意のその間の整数を有することができる。例えば、(C1～C4)-アルキル基における炭素原子の数は、1個、2個、3個、または4個である。これらの表記は、適切な基中の原子の総数を指すことを理解すべきである。例えば、(C3～C10)-ヘテロシクリルにおいて、炭素原子およびヘテロ原子の総数は、3個(アジリジンにおけるように)、4個、5個、6個(モルホリンにおけるように)、7個、8個、9個、または10個である。

【0032】

「薬学的に受容可能な塩」または「塩」は、本明細書において、化合物の治療的に活性な無毒性の塩基性塩および酸性塩の形態である本開示の薬剤または化合物を指すのに使用される。塩基としてその遊離形態で生じる化合物の酸付加塩形態は、上記遊離塩基の形態を、適切な酸、例えば、無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば、塩酸もしくは臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など；または有機酸、例えば、酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、環状酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、バモ酸などで処理することによって得ることができる。例えば、国際公開第01/062726号パンフレットを参照されたい。

【0033】

酸性プロトンを含有する化合物は、適切な有機塩基および無機塩基で処理することによって、それらの治療的に活性な無毒性の塩基付加塩形態、例えば、金属塩またはアミン塩に変換することができる。適切な塩基性塩形態には、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩など、有機塩基を有する塩、例えば、N-メチル-D-グルカミン、ヒドラバミン塩、およびアミノ酸、例えば、アルギニン、リシンなどを有する塩が含まれる。逆に、上記塩の形態は、適切な塩基または酸で処理することによって、その遊離形態に変換することができる。化合物およびこれらの塩は、本開示の範囲内に含まれる溶媒和物の形態で存在することができる。このような溶媒和物には、例えば、水和物、アルコラートなどが含まれる。例えば、国際公開第01/062726号パンフレットを参照されたい。

【0034】

本開示の方法および組成物において有用な化合物の多くは、これらの構造において少な

10

20

30

40

50

くとも 1 つの立体中心を有する。この立体中心は、R 配置または S 配置で存在し得、上記 R および S という記号は、Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30 において記載されているルールと一致して使用される。本開示はまた、上記化合物のすべての立体異性体の形態、例えば、鏡像異性体形態およびジアステレオ異性体形態、またはこれらの混合物（立体異性体のすべての可能な混合物を含む）に関する。例えば、国際公開第 01/062726 号パンフレットを参照されたい。

【0035】

さらに、アルケニル基を含有する特定の化合物は、Z (zusammen) または E (entgegen) 異性体として存在することができる。各場合において、本開示は、両方の混合物および別々の個々の異性体を含む。ピペリジニル環またはアゼパニル環上の複数の置換基はまた、ピペリジニル環またはアゼパニル環の平面に対して互いにシスまたはトランス関係で位置することができる。上記化合物のいくつかはまた、互変異性形態で存在することができる。このような形態は、本明細書において記載される式中では明示的に示されていないが、本発明の範囲内に含まれることを意図する。本開示の方法および組成物に関して、化合物への言及は、特定の異性体形態が特に言及されていない限り、その可能な異性体形態のそれぞれの化合物、およびこれらの混合物を包含することを意図する。例えば、国際公開第 01/062726 号パンフレットを参照されたい。

【0036】

「プロドラッグ」または「薬学的に受容可能なプロドラッグ」は、投与後に宿主の中で代謝（例えば、加水分解または酸化）されて、本開示の化合物（例えば、式 I または II の化合物）を形成する化合物を指す。プロドラッグの典型的な例には、活性化合物の官能性部分上に生物学的に不安定なまたは切断可能な（保護）基を有する化合物が含まれる。プロドラッグには、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、脱加水分解、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化または脱リン酸化されて、活性化合物を生成することができる化合物が含まれる。生物学的に不安定なまたは切断可能な（保護）基としてエステルまたはホスホルアミデートを使用するプロドラッグの例は、米国特許第 6,875,751 号明細書、米国特許第 7,585,851 号明細書および米国特許第 7,964,580 号明細書（これらの開示は、参照により本明細書に組み込まれる）に開示されている。本開示のプロドラッグは代謝されて、P₂Y₆ 受容体のアゴニストである式 I または II の化合物を生成する。

【0037】

本開示は、1 つ以上の本開示の化合物を、薬学的に受容可能な担体または賦形剤と一緒に含む医薬組成物をさらに提供する。

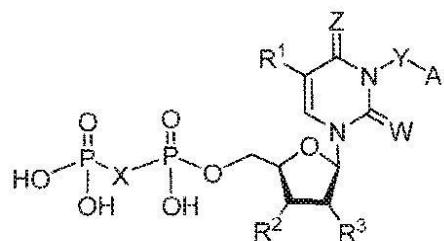
【0038】

UDP 誘導体および組成物

本開示は、式 I :

【0039】

【化 2】



I

（式中、

A は、N、O、S、SO、またはSO₂ から独立して選択される最大 5 個のヘテロ原子を有する 3 員 ~ 10 員芳香族環または非芳香族環であり、ここで、該芳香族環または非芳香族環は、独立してかつ場合により 1 個以上の R⁷ で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

Xは、-O-、-S-、-N(R⁵)-および独立してかつ場合により1個以上のR⁴で置換されていてもよい(C1-C3)-脂肪族基から独立して選択され；

Yは、結合であるか、または独立してかつ場合により1個以上のR⁴で置換されていてもよい(C1-C5)-脂肪族基であり；

ZおよびWはそれぞれ、=O、=S、=N(R⁵)、および=NOR⁵から独立して選択され；

R¹は、

-H、ハロゲン、-OR⁵、-CN、-CF₃、-OCF₃および場合により1個以上のR⁷で置換されていてもよい(C1-C6)-脂肪族基より選択され；

R²およびR³はそれぞれ、-OR⁵、-SR⁵、-NR⁵R⁶、-OC(O)R⁵、-OC(O)NR⁵R⁶、および-OC(O)OR⁵から独立して選択され；好ましくは、R²およびR³はそれぞれ、-OR⁵、-SR⁵、-NR⁵R⁶および-OC(O)R⁵から独立して選択され；

出現するR⁴はそれぞれ、

ハロゲン、-OR⁵、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R⁵、1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、-N(R⁵)₂、-SR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂N(R⁵)₂、-SO₃R⁵、-C(O)R⁵、-C(O)C(O)R⁵、-C(O)CH₂C(O)R⁵、-C(S)R⁵、-C(S)OR⁵、-C(O)OR⁵、-C(O)C(O)OR⁵、-C(O)C(O)N(R⁵)₂、-OC(O)R⁵、-C(S)N(R⁵)₂、-(CH₂)₀-₂NHC(O)R⁵、-N(R⁵)N(R⁵)COR⁵、-N(R⁵)N(R⁵)C(O)OR⁵、-N(R⁵)N(R⁵)CON(R⁵)₂、-N(R⁵)SO₂R⁵、-N(R⁵)SO₂N(R⁵)₂、-N(R⁵)C(O)OR⁵、-N(R⁵)C(O)R⁵、-N(R⁵)C(S)R⁵、-N(R⁵)C(O)N(R⁵)₂、-N(R⁵)C(S)N(R⁵)₂、-N(COR⁵)COR⁵、-N(OR⁵)R⁵、-C(=NH)N(R⁵)₂、-C(O)N(OR⁵)R⁵、-C(=NOR⁵)R⁵、-OP(O)(OR⁵)₂、-P(O)(R⁵)₂、-P(O)(OR⁵)₂、または-P(O)(H)(OR⁵)から独立して選択され；

出現するR⁵はそれぞれ、

H-、

(C1-C12)-脂肪族-、

(C3-C10)-シクロアルキル-または-シクロアルケニル-、

[(C3-C10)-シクロアルキルまたは-シクロアルケニル]-(C1-C12)-脂肪族-、

(C6-C10)-アリール-、

(C6-C10)-アリール-(C1-C12)脂肪族-、

(C3-C10)-ヘテロシクリル-、

(C6-C10)-ヘテロシクリル-(C1-C12)脂肪族-、

(C5-C10)-ヘテロアリール-、および

(C5-C10)-ヘテロアリール-(C1-C12)-脂肪族-から独立して選択され；

ここで、同じ原子に結合した2個のR⁵基は、N、O、S、SO、またはSO₂から独立して選択される最大3個のヘテロ原子を有する3員~10員芳香族環または非芳香族環を場合により形成してもよく、ここで、前記環は、(C6-C10)アリール、(C5-C10)ヘテロアリール、(C3-C10)シクロアルキル、または(C3-C10)ヘテロシクリルに場合により縮合されていてもよく；

ここで、R⁵基はそれぞれ、独立してかつ場合により1個以上のR⁷で置換されていてもよく；

R⁶は、

-R⁵、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-C(O)N(R⁵)₂および-S(O)

10

20

30

40

50

R^5 より選択され；

出現する R^7 はそれぞれ、

ハロゲン、-OR⁸、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R⁸、オキソ、チオキソ、1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、-N(R⁸)₂、-SR⁸、-SOR⁸、-SO₂R⁸、-SO₂N(R⁸)₂、-SO₃R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)C(O)R⁸、-C(O)CH₂C(O)R⁸、-C(S)R⁸、-C(S)OR⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)C(O)OR⁸、-C(O)C(O)N(R⁸)₂、-OC(O)R⁸、-C(O)N(R⁸)₂、-OC(O)N(R⁸)₂、-C(S)N(R⁸)₂、-(CH₂)₀-NHC(O)R⁸、-N(R⁸)N(R⁸)CO 10
R⁸、-N(R⁸)N(R⁸)C(O)OR⁸、-N(R⁸)N(R⁸)CON(R⁸)₂、-N(R⁸)SO₂R⁸、-N(R⁸)SO₂N(R⁸)₂、-N(R⁸)C(O)OR⁸、-N(R⁸)C(S)R⁸、-N(R⁸)C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)C(S)N(R⁸)₂、-N(COR⁸)COR⁸、-N(OR⁸)R⁸、-C(=NH)N(R⁸)₂、-C(O)N(OR⁸)R⁸、-C(=NOR⁸)R⁸、-OP(O)(OR⁸)₂、-P(O)(R⁸)₂、-P(O)(OR⁸)₂、または-P(O)(H)(OR⁸)から独立して選択され；

出現する R^8 はそれぞれ、

H-および(C1-C6)-脂肪族-から独立して選択される)の化合物またはそのプロドラッグもしくは塩を提供する。

【0040】

20

いくつかの実施形態では、塩は、式Iの化合物の薬学的に受容可能な塩、例えばナトリウム塩である。

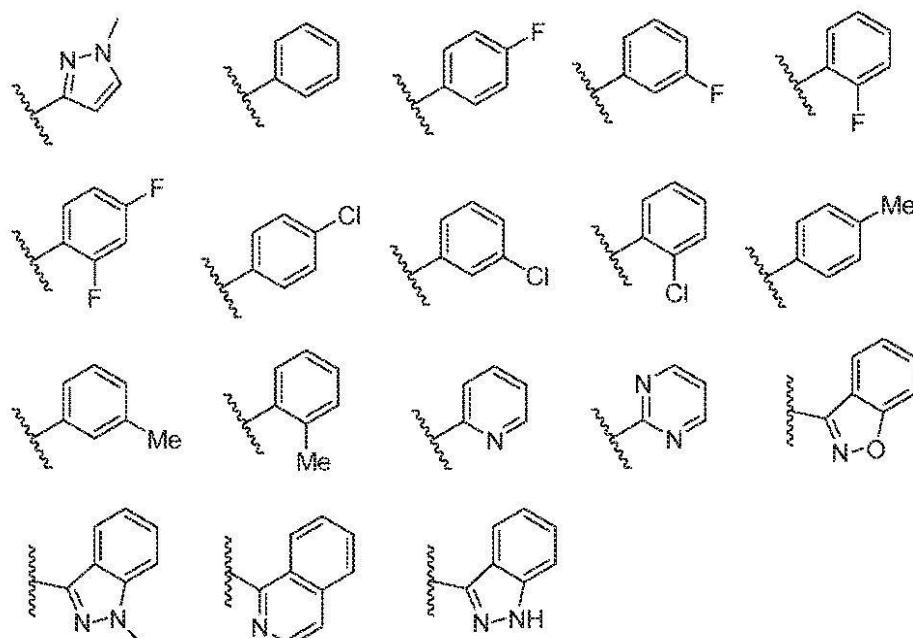
【0041】

式Iの化合物のある特定の実施形態では、Aは、N、OおよびSから独立して選択される最大5個のヘテロ原子を有する(C5-C10)-芳香族環であり、ここで、該芳香族環は、独立してかつ場合により1個以上のR⁷で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Aは、N、OおよびSより選択される最大2個のヘテロ原子を有する場合により置換されていてもよい5員または6員芳香族環である。いくつかの実施形態では、Aは、N、OおよびSより選択される最大4個のヘテロ原子を有する場合により置換されていてもよい二環式芳香族環である。例えば、Aは、

30

【0042】

【化3】



より選択される芳香族基であり、

50

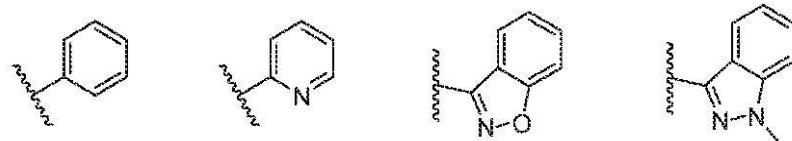
ここで、Aは、場合により1個以上のR⁷でさらに置換されていてもよい。

【0043】

ある特定の実施形態では、Aは、

【0044】

【化4】



10

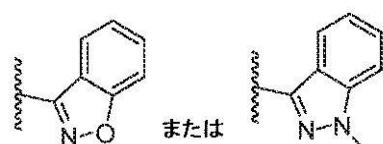
より選択され、ここで、Aは、場合により1個以上のR⁷でさらに置換されていてもよい。

【0045】

ある特定の実施形態では、Aは、場合により1個以上のR⁷でさらに置換されていてもよい。

【0046】

【化5】



20

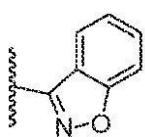
である。

【0047】

別の実施形態では、Aは、場合により1個以上のR⁷で置換されていてもよい。

【0048】

【化6】



30

である。上記Aの実施形態のいくつかでは、出現するR⁷はそれぞれ、ハロゲン、-CF₃、-OCF₃、-C1-C4脂肪族（例えば、-C1-C4アルキル）、および-O(C1-C4脂肪族）（例えば、-O(C1-C4アルキル））から独立して選択される。

【0049】

ある特定の実施形態では、本開示は、Xが-O-である式Iの化合物を提供する。

【0050】

いくつかの実施形態では、R¹は、-H、臭素、ヨウ素、メチル、エチルまたは-CF₃である。いくつかの実施形態では、R¹は-Hである。

【0051】

ある特定の実施形態によれば、本開示は、Zが=Oまたは=Sである式Iの化合物を提供する。いくつかの実施形態では、Zは=Oである。

【0052】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、=Oまたは=SであるWを有する。いくつかの実施形態では、Wは=Oである。

【0053】

ある特定の実施形態によれば、本開示は、Yが、場合により1個以上のR⁴で置換されていてもよいC1-脂肪族基である式Iの化合物を提供する。例えば、Yは-CH₂-である。いくつかの実施形態では、Yは、場合により1個以上のR⁴で置換されていてもよいC2-脂肪族基である。いくつかの実施形態では、Yは、-CH₂-C(R⁴)₂-、

40

50

例えば - C H ₂ - C H ₂ - である。別の実施形態では、Yは、R ⁴ がそれぞれハロゲンから独立して選択される - C H ₂ - C (R ⁴) ₂ - である。いくつかの実施形態では、Yは、出現するR ⁴ の両方が - F である - C H ₂ - C (R ⁴) ₂ - である。別の実施形態では、Yは、出現するR ⁴ がそれぞれ独立して (C 1 - C 3) - 脂肪族基である - C H ₂ - C (R ⁴) ₂ - である。さらに別の実施形態では、Yは、出現するR ⁴ の両方が - C H ₃ である - C H ₂ - C (R ⁴) ₂ - である。

【0054】

いくつかの実施形態では、本開示は、R ² およびR ³ がそれぞれ独立して - O R ⁵ である式Iの化合物を提供する。いくつかの実施形態では、R ² は - O H である。別の実施形態では、R ³ は - O H である。

10

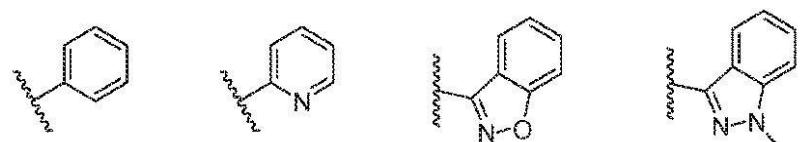
【0055】

本開示はまた、上記A、X、Y、Z、W、R ¹、R ² およびR ³ の様々な組み合わせを含む。これらの組み合わせは、順に、上記他の可変要素の値のいずれかまたはすべてと組み合わせることができる。例えば、いくつかの実施形態では、Yは、場合により1個以上のR ⁴ で置換されていてもよいC 1 - またはC 2 - 脂肪族基であり、Xは - O - である。別の実施形態では、Yは、場合により1個以上のR ⁴ で置換されていてもよいC 1 - またはC 2 - 脂肪族基であり；Xは - O - であり；Zは = O である。別の実施形態では、Yは、場合により1個以上のR ⁴ で置換されていてもよいC 1 - またはC 2 - 脂肪族基であり；Xは - O - であり；Zは = O であり；Wは = O である。さらに別の実施形態では、Yは、場合により1個以上のR ⁴ で置換されていてもよいC 1 - またはC 2 - 脂肪族基であり；Xは - O - であり；Zは = O であり；Wは = O であり；R ¹ は、- H、臭素、ヨウ素、メチル、エチル、および - C F ₃ より選択され、例えば、R ¹ は - H である。さらなる実施形態では、Yは、場合により1個以上のR ⁴ で置換されていてもよいC 1 - またはC 2 - 脂肪族基であり；Xは - O - であり；Zは = O であり；Wは = O であり；R ¹ は、- H、臭素、ヨウ素、メチル、エチル、および - C F ₃ より選択され；Aは、以下の群：

20

【0056】

【化7】

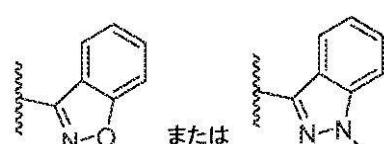


30

より選択され、ここで、Aは、場合により1個以上のR ⁷ でさらに置換されていてもよく、例えば、Aは、場合により置換されていてもよい

【0057】

【化8】

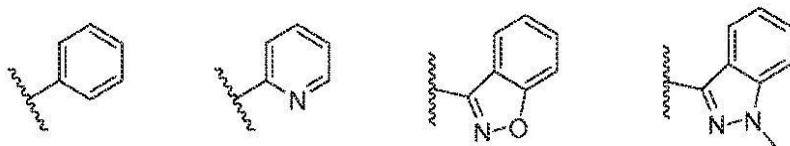


40

である。さらなる実施形態では、Yは、場合により1個以上のR ⁴ で置換されていてもよいC 1 - またはC 2 - 脂肪族基であり；Xは - O - であり；Zは = O であり；Wは = O であり；R ¹ は、- H、臭素、ヨウ素、メチル、エチル、および - C F ₃ より選択され；Aは、以下の群：

【0058】

【化9】



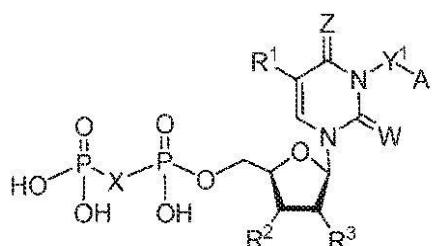
より選択され、ここで、Aは、場合により1個以上のR⁷でさらに置換されていてもよく；R²およびR³はそれぞれ独立して-O R⁵であり、例えば、R²およびR³はそれぞれ独立して-OHである。上記実施形態のいくつかでは、出現するR⁷はそれぞれ、ハロゲン、-C F₃、-O C F₃、-C 1-C 4脂肪族（例えば、-C 1-C 4アルキル）、および-O(C 1-C 4脂肪族）（例えば、-O(C 1-C 4アルキル））から独立して選択される。

【0059】

本開示はまた、式II：

【0060】

【化10】



II

（式中、

Aは、

少なくとも1個の(C 1-C 5)-脂肪族基またはハロゲンで置換されているフェニル基；

ナフタレン基；

N、OおよびSから独立して選択される最大5個のヘテロ原子を有する5員～10員ヘテロアリール基；および

N、O、S、SO、またはSO₂から独立して選択される最大5個のヘテロ原子を有する3員～10員非芳香族環

より選択され；

ここで、Aは、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてもよく；

Xは、-O-、-S-、-N(R⁵)-および独立してかつ場合により1個以上のR⁴で置換されていてもよい(C 1-C 3)-脂肪族基から独立して選択され；

Y¹は、少なくとも1個のオキソで置換され、独立してかつ場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてもよい(C 1-C 5)-脂肪族基であり；

ZおよびWはそれぞれ、=O、=S、=N(R⁵)、および=N O R⁵から独立して選択され；

R¹は、

-H、ハロゲン、-O R⁵、-C N、-C F₃、-O C F₃および場合により1個以上のR⁴で置換されていてもよい(C 1-C 6)-脂肪族基より選択され；

R²およびR³はそれぞれ、-O R⁵、-S R⁵、-N R⁵ R⁶、-O C(O) R⁵、-O C(O) N R⁵ R⁶、および-O C(O) O R⁵から独立して選択され；好ましくは、

R²およびR³はそれぞれ、-O R⁵、-S R⁵、-N R⁵ R⁶および-O C(O) R⁵から独立して選択され；

出現するR⁴はそれぞれ、

10

20

30

40

50

ハロゲン、-OR⁵、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R⁵、オキソ、チオキソ、1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、-N(R⁵)₂、-SR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵、-SO₂N(R⁵)₂、-SO₃R⁵、-C(O)R⁵、-C(O)C(O)R⁵、-C(O)CH₂C(O)R⁵、-C(S)R⁵、-C(S)OR⁵、-C(O)OR⁵、-C(O)C(O)OR⁵、-C(O)C(O)N(R⁵)₂、-OC(O)R⁵、-C(O)N(R⁵)₂、-C(S)N(R⁵)₂、-(CH₂)₀-₂NHC(O)R⁵、-N(R⁵)N(R⁵)CO₂R⁵、-N(R⁵)N(R⁵)C(O)OR⁵、-N(R⁵)SO₂R⁵、-N(R⁵)SO₂N(R⁵)₂、-N(R⁵)C(O)OR⁵、-N(R⁵)C(S)R⁵、-N(R⁵)C(O)N(R⁵)₂、-N(R⁵)C(S)N(R⁵)₂、-N(COR⁵)COR⁵、-N(OR⁵)R⁵、-C(=NH)N(R⁵)₂、-C(O)N(OR⁵)R⁵、-C(=NOR⁵)R⁵、-OP(O)(OR⁵)₂、-P(O)(R⁵)₂、-P(O)(OR⁵)₂、または-P(O)(H)(OR⁵)から独立して選択され；

出現するR⁵はそれぞれ、

H-、

(C₁-C₁₂) - 脂肪族 -、

(C₃-C₁₀) - シクロアルキル - または - シクロアルケニル -、

[(C₃-C₁₀) - シクロアルキルまたは - シクロアルケニル] - (C₁-C₁₂) - 脂肪族 -、

10

(C₆-C₁₀) - アリール -、

(C₆-C₁₀) - アリール - (C₁-C₁₂) 脂肪族 -、

(C₃-C₁₀) - ヘテロシクリル -、

(C₆-C₁₀) - ヘテロシクリル - (C₁-C₁₂) 脂肪族 -、

(C₅-C₁₀) - ヘテロアリール -、および

(C₅-C₁₀) - ヘテロアリール - (C₁-C₁₂) - 脂肪族 - から独立して選択され；

ここで、同じ原子に結合した2個のR⁵基は、N、O、S、SO、またはSO₂から独立して選択される最大3個のヘテロ原子を有する3員～10員芳香族環または非芳香族環を場合により形成してもよく、ここで、前記環は、(C₆-C₁₀)アリール、(C₅-C₁₀)ヘテロアリール、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、または(C₃-C₁₀)ヘテロシクリルに場合により縮合されていてもよく；

30

ここで、R⁵基はそれぞれ、独立してかつ場合により1個以上のR⁷で置換されていてもよく；

R⁶は、

-R⁵、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-C(O)N(R⁵)₂ および -S(O)R⁵より選択され；

出現するR⁷はそれぞれ、

ハロゲン、-OR⁸、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-R⁸、オキソ、チオキソ、1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、-N(R⁸)₂、-SR⁸、-SOR⁸、-SO₂R⁸、-SO₂N(R⁸)₂、-SO₃R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)C(O)R⁸、-C(O)CH₂C(O)R⁸、-C(S)R⁸、-C(S)OR⁸、-C(O)OR⁸、-C(O)C(O)OR⁸、-C(O)C(O)N(R⁸)₂、-OC(O)R⁸、-C(O)N(R⁸)₂、-(CH₂)₀-₂NHC(O)R⁸、-N(R⁸)N(R⁸)CO₂R⁸、-N(R⁸)N(R⁸)C(O)OR⁸、-N(R⁸)SO₂R⁸、-N(R⁸)SO₂N(R⁸)₂、-N(R⁸)C(O)OR⁸、-N(R⁸)C(S)R⁸、-N(R⁸)C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁸)C(S)N(R⁸)₂、-N(COR⁸)COR⁸、-N(OR⁸)R⁸、-C(=NH)N(R⁸)₂、-C(O)N(OR⁸)R⁸、-C(=NOR⁸)R⁸、-C(=NH)N(R⁸)₂、-C(O)N(OR⁸)R⁸、-C(=NOR⁸)R⁸、

40

50

O R^8) R^8 、 - $\text{O P(O)(OR}^8\text{)}_2$ 、 - $\text{P(O)(R}^8\text{)}_2$ 、 - $\text{P(O)(OR}^8\text{)}_2$ 、 または - $\text{P(O)(H)(OR}^8\text{)}$ から独立して選択され ;
出現する R^8 はそれぞれ、

H - および (C 1 - C 6) - 脂肪族 - から独立して選択される) の化合物またはそのプロドラッグもしくは塩を提供する。

【0061】

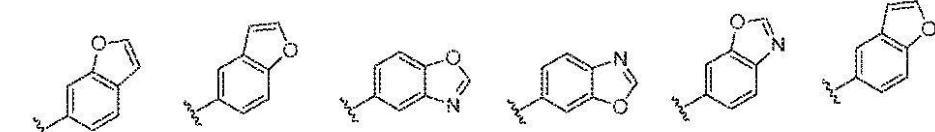
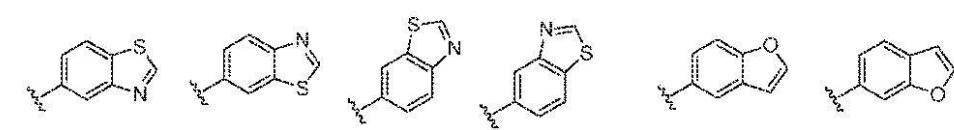
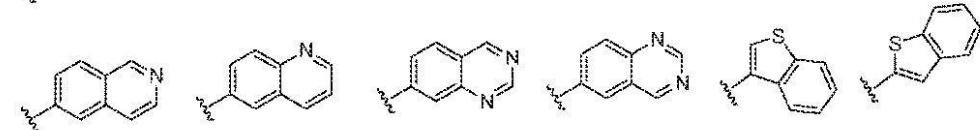
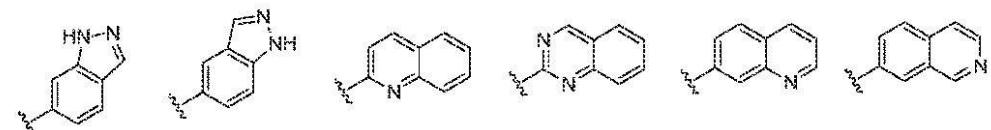
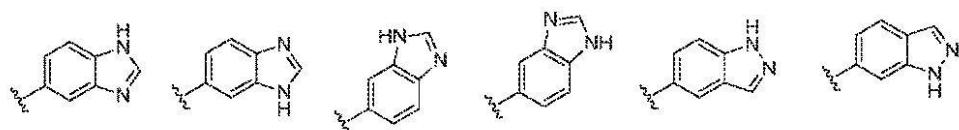
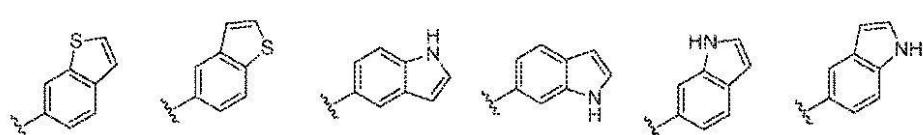
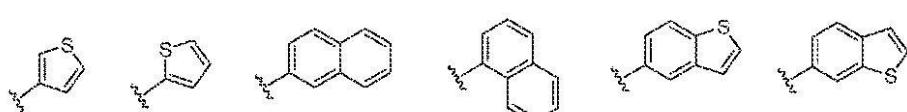
いくつかの実施形態では、塩は、式 II の化合物の薬学的に受容可能な塩、例えばナトリウム塩である。

【0062】

式 II の化合物のある特定の実施形態では、A は、以下の群 :

【0063】

【化11】



より選択され、ここで、A は、場合により 1 個以上の R^4 で置換されていてもよい。

【0064】

式 II の化合物の他の実施形態では、A は、以下の群 :

【0065】

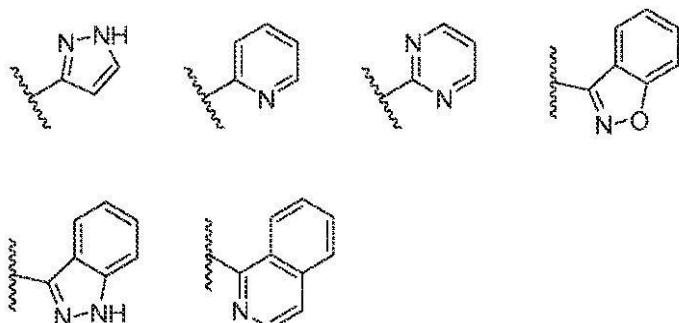
10

20

30

40

【化12】



10

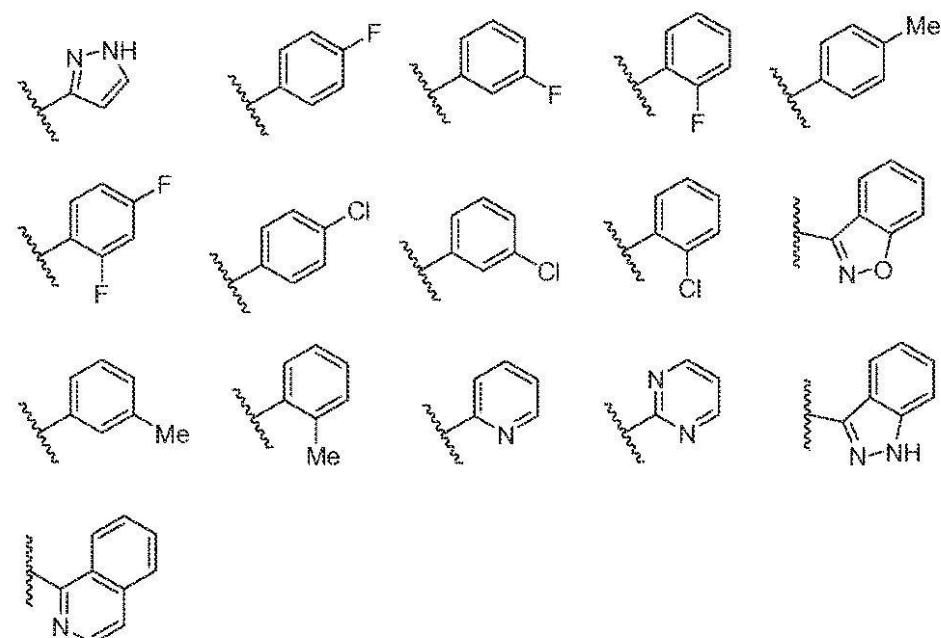
より選択され、ここで、Aは、場合により1個以上のR⁴で置換されていてよい。

【0066】

このような実施形態では、Aは、以下の群：

【0067】

【化13】



20

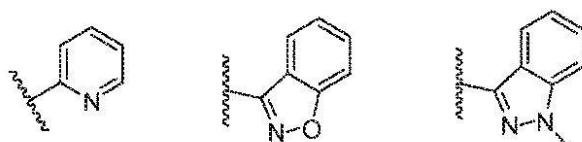
の中の1つであり、ここで、Aは、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてよい。

【0068】

いくつかの実施形態では、Aは、

【0069】

【化14】



40

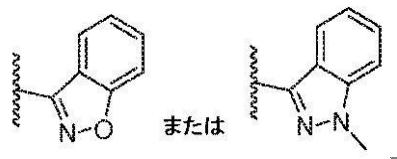
より選択され、ここで、Aは、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてよい。

【0070】

いくつかの実施形態では、Aは、

【0071】

【化15】



であり、ここで、Aは、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてよい。

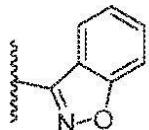
【0072】

さらなる実施形態では、Aは、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてよい

10

【0073】

【化16】



である。上記Aの実施形態のいくつかでは、出現するR⁴はそれぞれ、ハロゲン、-CF₃、-OCF₃、-C₁-C₄脂肪族（例えば、-C₁-C₄アルキル）、および-O(C₁-C₄脂肪族）（例えば、-O(C₁-C₄アルキル））から独立して選択される。

【0074】

20

いくつかの実施形態では、Y¹は、少なくとも1個のオキソで置換され、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてよいC₂-脂肪族基であり、Aは、少なくとも1個の(C₁-C₅)-脂肪族基またはハロゲンで置換されているフェニル基；

ナフタレン基；および

N、OおよびSから独立して選択される最大5個のヘテロ原子を有する6員単環式または9員～10員二環式ヘテロアリール基

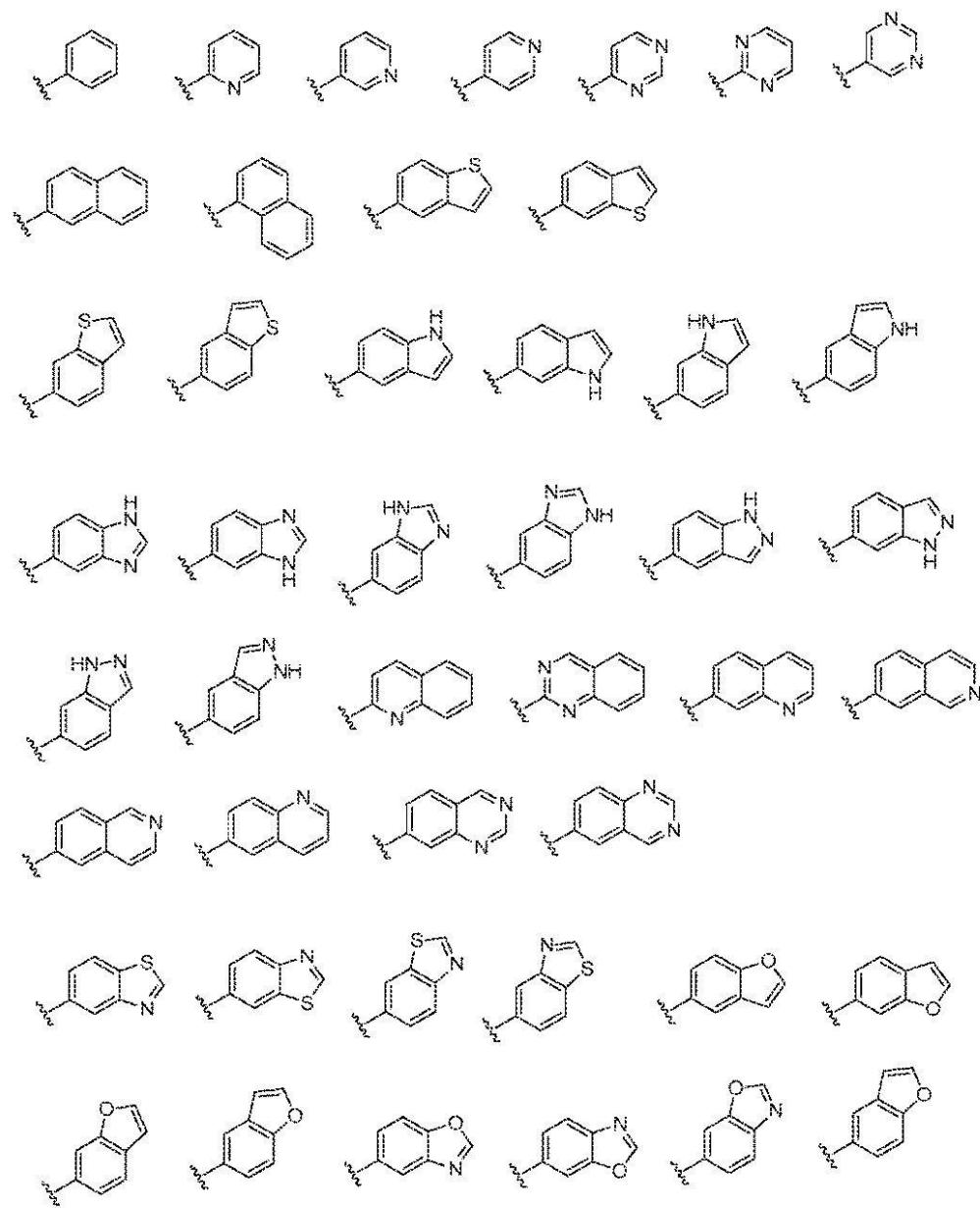
より選択され、ここで、該二環式ヘテロアリール基は、Y¹に直接連結されている6員アリールまたはヘテロアリール環を有し；

ここで、Aは、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてよい。いくつかのこのような実施形態では、Y¹は、1個のオキソで置換されているC₂-脂肪族基であり、Aは、

30

【0075】

【化17】



より選択され、ここで、Aは、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてよい。

【0076】

ある特定の実施形態によれば、本開示は、Xが-O-である式IIの化合物を提供する。

【0077】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、R¹は、-H、臭素、ヨウ素、メチル、エチルまたは-CF₃である。いくつかの実施形態では、R¹は-Hである。

【0078】

ある特定の実施形態によれば、本開示はまた、Zが=Oまたは=Sである式IIの化合物を提供する。いくつかの実施形態では、Zは=Oである。

【0079】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、Wは、=Oまたは=Sである。いくつかの実施形態では、Wは=Oである。

【0080】

ある特定の実施形態によれば、本開示はまた、Y¹が、オキソで置換されているC1-

10

20

30

40

50

脂肪族基である式 I I の化合物を提供する。いくつかの実施形態では、Y¹は、少なくとも1個のオキソで置換され、場合により1個以上のR⁴で置換されていてもよいC2-脂肪族基である。別の実施形態では、Y¹は、-C(O)-C(R⁴)₂-または-C(R⁴)₂-C(O)-、例えば-C(O)-CH₂-または-CH₂-C(O)-である。さらなる実施形態では、Y¹は、R⁴がそれぞれハロゲンから独立して選択される-C(O)-C(R⁴)₂-または-C(R⁴)₂-C(O)-である。例えば、Y¹は、出現するR⁴の両方が-Fである-C(O)-C(R⁴)₂-または-C(R⁴)₂-C(O)-である。さらに別の実施形態では、Y¹は、R⁴がそれぞれ独立して(C1-C3)-脂肪族基である-C(O)-C(R⁴)₂-または-C(R⁴)₂-C(O)-である。例えば、Y¹は、出現するR⁴の両方が-CH₃である-C(O)-C(R⁴)₂-または-C(R⁴)₂-C(O)-である。
10

【0081】

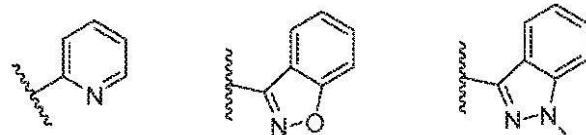
式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、R²およびR³はそれぞれ独立して-OR⁵である。いくつかの実施形態では、R²は-OHである。別の実施形態では、R³は-OHである。

【0082】

本開示はまた、上記A、X、Y¹、Z、W、R¹、R²およびR³の様々な組み合わせを含む。これらの組み合わせは、順に、上記他の可変要素の値のいずれかまたはすべてと組み合わせができる。例えば、いくつかの実施形態では、Y¹は、オキソで置換されているC1-脂肪族基、または少なくとも1個のオキソで置換され、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてもよいC2-脂肪族基であり、Xは-O-である。別の実施形態では、Y¹は、オキソで置換されているC1-脂肪族基、または少なくとも1個のオキソで置換され、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてもよいC2-脂肪族基であり；Xは-O-であり；Zは=Oである。別の実施形態では、Y¹は、オキソで置換されているC1-脂肪族基、または少なくとも1個のオキソで置換され、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてもよいC2-脂肪族基であり；Xは-O-であり；Zは=Oであり；Wは=Oである。さらに別の実施形態では、Y¹は、オキソで置換されているC1-脂肪族基、または少なくとも1個のオキソで置換され、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてもよいC2-脂肪族基であり；Xは-O-であり；Zは=Oであり；Wは=Oである。R¹は、-H、臭素、ヨウ素、メチル、エチル、および-CF₃より選択され、例えば、R¹は-Hである。さらなる実施形態では、Y¹は、オキソで置換されているC1-脂肪族基、または少なくとも1個のオキソで置換され、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてもよいC2-脂肪族基であり；Xは-O-であり；Zは=Oであり；Wは=Oであり；R¹は、-H、臭素、ヨウ素、メチル、エチル、および-CF₃より選択され；Aは、以下の群：
20
30

【0083】

【化18】

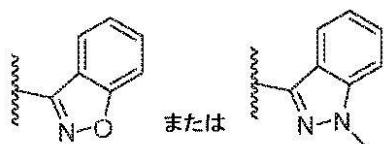


40

より選択され、ここで、Aは、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてもよく、例えば、Aは、場合によりさらに置換されていてもよい

【0084】

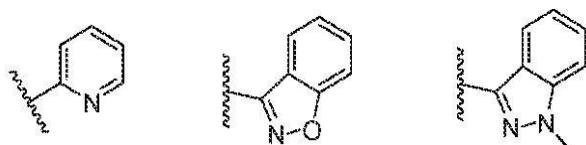
【化19】



である。さらにさらなる実施形態では、Y¹は、オキソで置換されているC1-脂肪族基、または少なくとも1個のオキソで置換され、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてもよいC2-脂肪族基であり；Xは-O-であり；Zは=Oであり；Wは=Oであり；R¹は、-H、臭素、ヨウ素、メチル、エチル、および-CF₃より選択され；Aは、以下の群：

【0085】

【化20】



より選択され、ここで、Aは、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてもよく；R²およびR³はそれぞれ独立して-O-R⁵であり、例えば、R²およびR³はそれぞれ独立して-OHである。上記実施形態のいくつかでは、出現するR⁷はそれぞれ、ハロゲン、-CF₃、-OCF₃、-C1-C4脂肪族（例えば、-C1-C4アルキル）、および-O(C1-C4脂肪族)（例えば、-O(C1-C4アルキル)）から独立して選択される。

【0086】

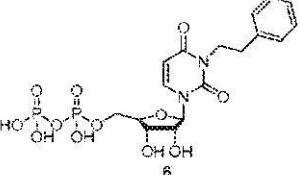
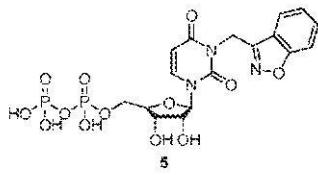
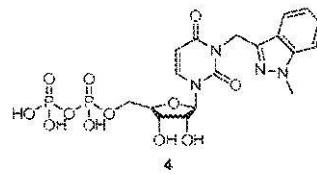
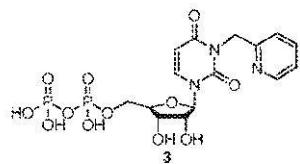
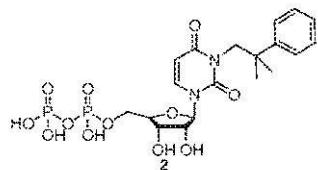
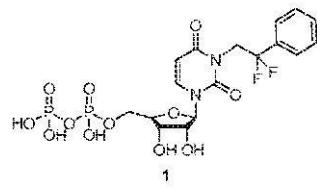
本開示の特定の化合物の例には、

【0087】

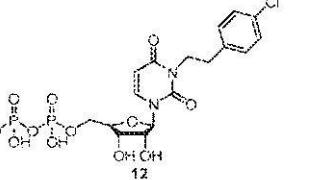
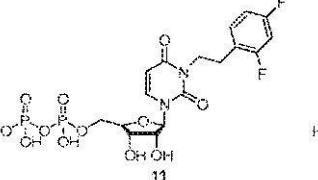
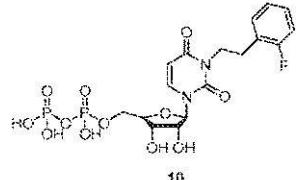
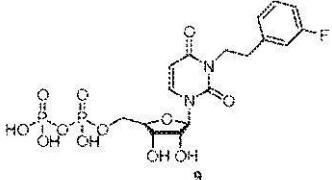
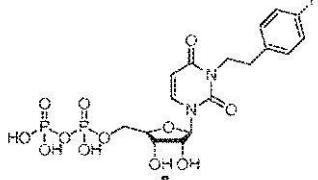
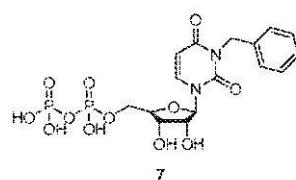
10

20

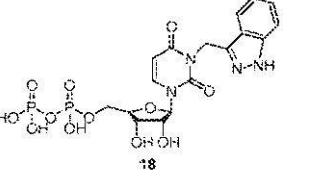
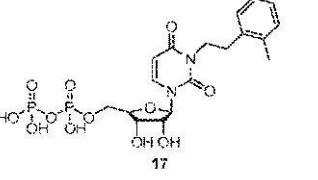
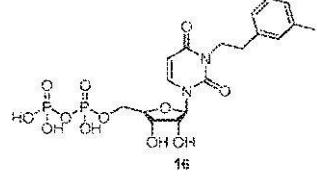
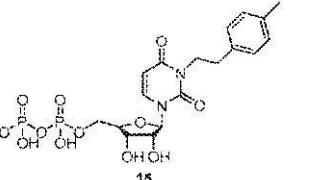
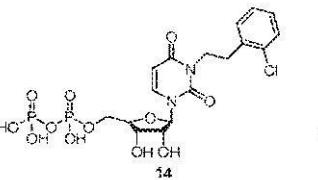
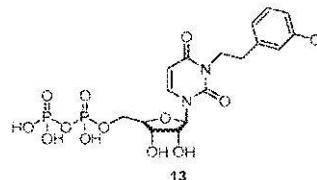
【化 2 1 - 1】



10



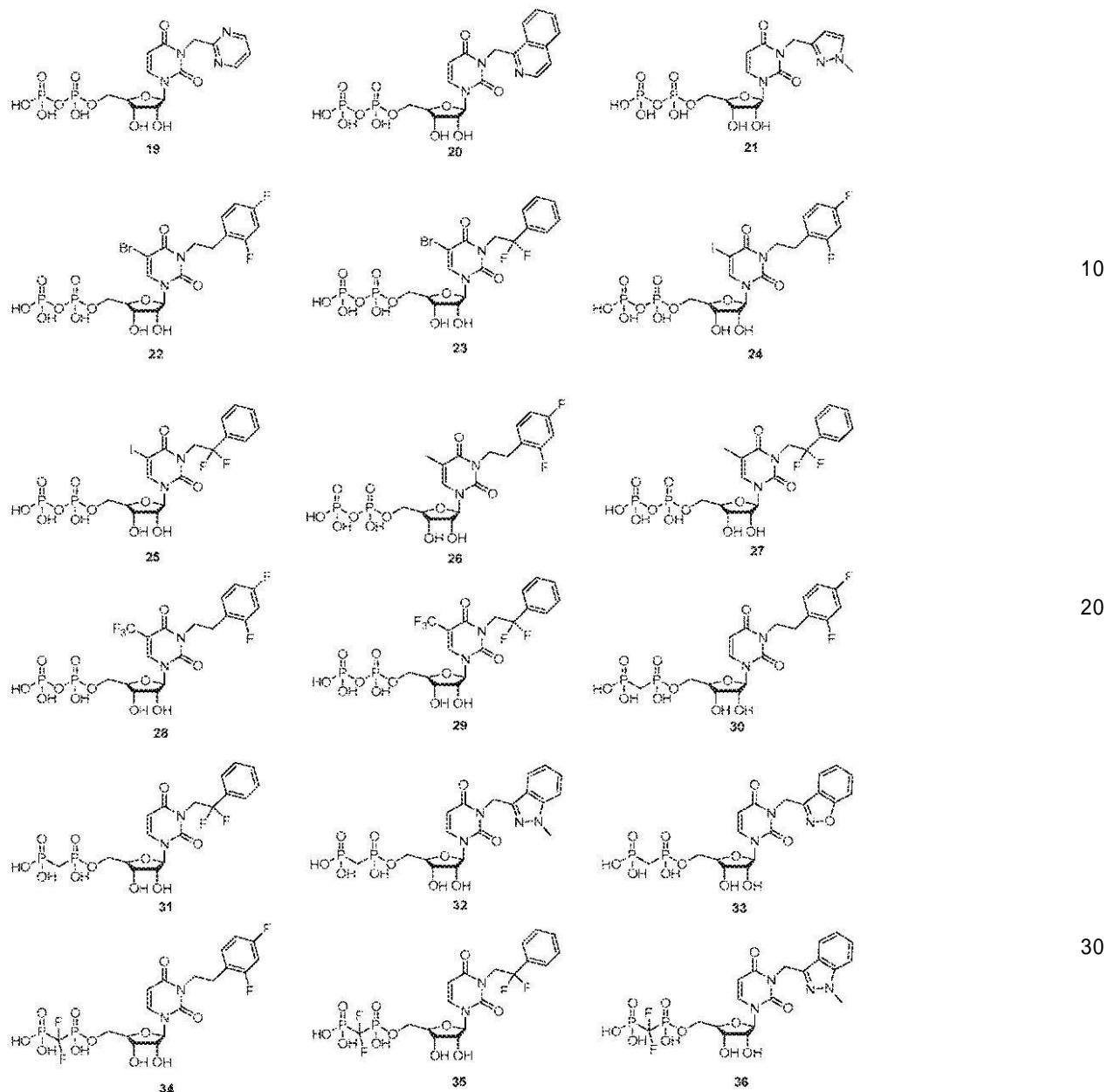
20



30

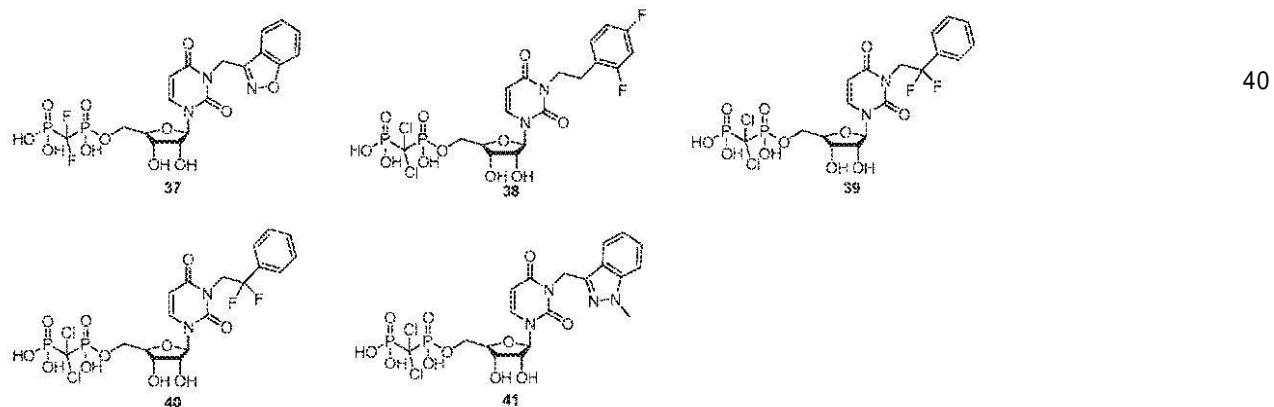
【0 0 8 8】

【化 2 1 - 2】



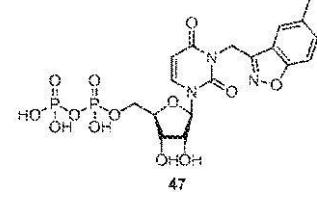
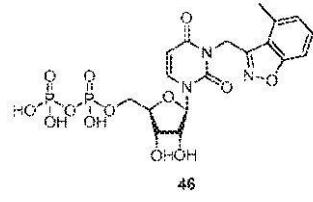
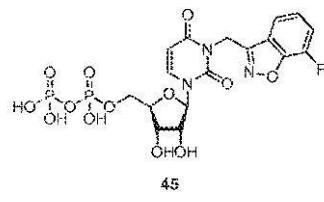
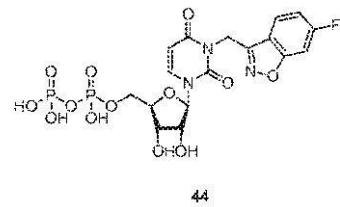
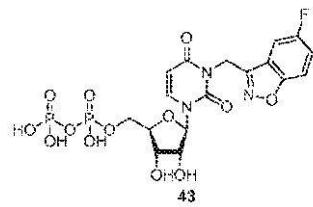
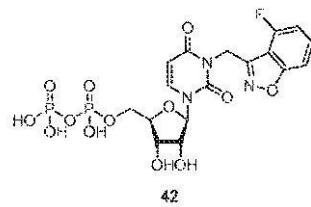
【0 0 8 9】

【化 2 1 - 3】

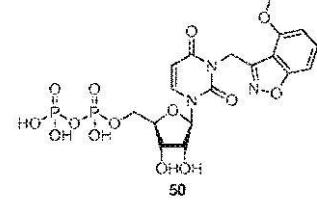
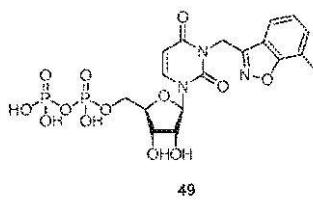
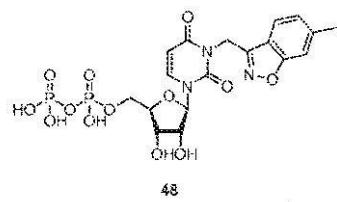


【0 0 9 0】

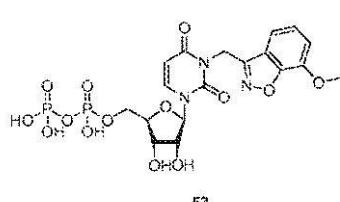
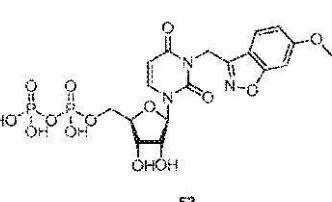
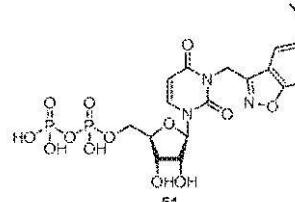
【化 2 1 - 4】



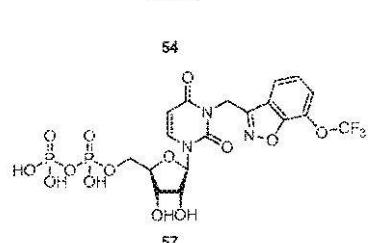
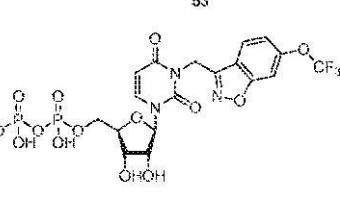
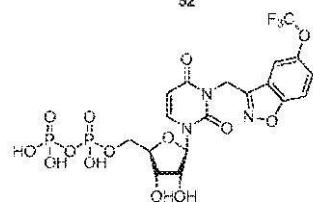
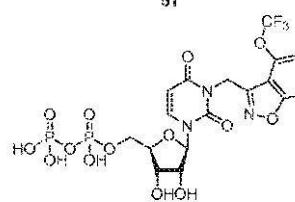
10



20



30



またはそれらの薬学的に受容可能な塩が含まれる。ある特定の実施形態では、薬学的に受容可能な塩は、ナトリウム塩である。

【0091】

40

別の実施形態では、本開示は、薬学的に受容可能な担体と、式IもしくはIIの化合物またはその薬学的に受容可能な塩形態とを含む医薬組成物を提供する。

【0092】

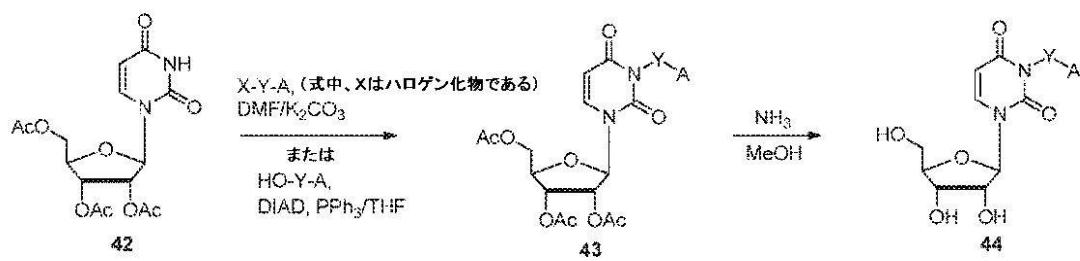
一般合成方法論

本開示の化合物は、当業者に公知の方法によって一般に調製することができる。以下のスキーム1は、本開示の化合物への一般合成経路を例示する。あるいは、通常の技量の有機化学者には容易に明らかである他の同等のスキームを使用して、以下の一般スキームによって例示されるように、分子の様々な部分を合成することができる。

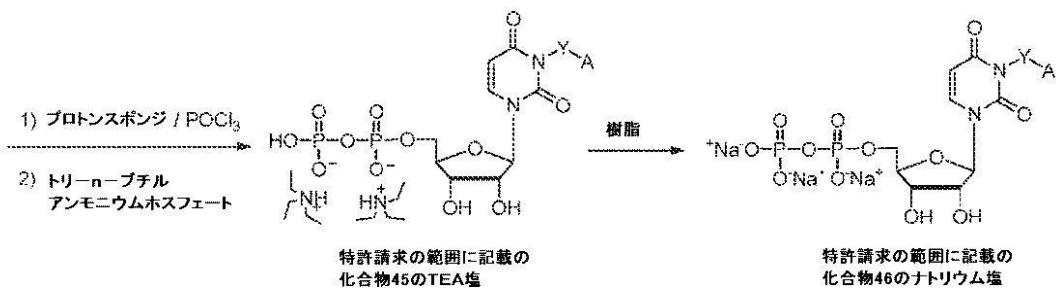
【0093】

【化22】

スキーム1



10



UDP誘導体のプロドラッグ

20

本開示は、式IもしくはIIの化合物またはその薬学的に受容可能な塩形態のプロドラッグを提供する。いくつかの実施形態では、本出願のプロドラッグは、式IまたはIIの化合物の一方または両方のリン酸基において、生物学的に不安定なまたは切断可能な保護基（例えば、患者の体内で切断または加水分解されて、式IもしくはIIの化合物またはその塩を生成する部分）を含む。いくつかの実施形態では、本開示のプロドラッグは、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、脱加水分解、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化または脱リン酸化されて、式IまたはIIの化合物を生成することができる。

【0094】

ある特定の実施形態では、プロドラッグは、式IまたはIIの化合物の末端リン酸基上に、2つの生物学的に不安定なまたは切断可能な保護基を含む。他の実施形態では、プロドラッグは、式IまたはIIの化合物の両方のリン酸基上に、3個の生物学的に不安定なまたは切断可能な保護基を含む。

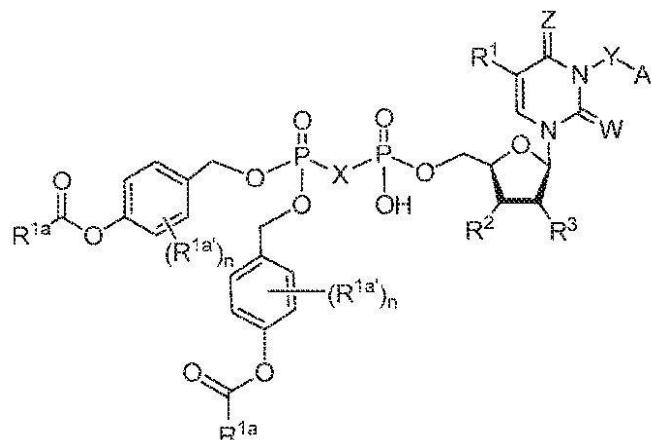
30

【0095】

ある特定の実施形態では、本開示のプロドラッグは、式：

【0096】

【化23】



プロドラッグ -IA

(式中、

A、X、Y、Z、W、R¹、R²およびR³は、式Iで上に定義したとおりであり；

nはそれぞれ独立して0～4であり；

出現するR^{1a}はそれぞれ、脂肪族(例えば、-(C₁-C₆)-アルキル)、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される基であり、ここで、前記脂肪族、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールは置換されていないか、または式Iで上に定義した少なくとも1個のR⁷で置換されており；出現するR^{1a'}はそれぞれ、-Hおよび式Iで上に定義したR⁷から独立して選択される)またはその塩を有する。

【0097】

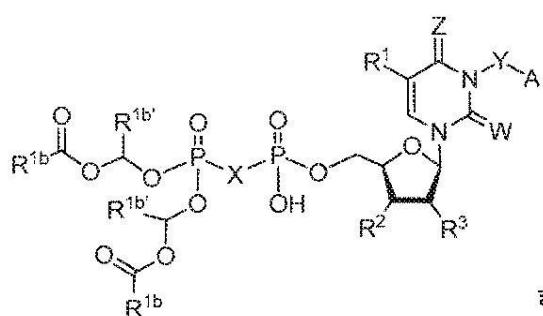
プロドラッグ -IAのいくつかの実施形態では、少なくとも1個のR^{1a}は、メチル、エチル、イソプロピルまたはt-ブチルなどのアルキル基である。プロドラッグ -IAのいくつかの実施形態では、少なくとも1個のR^{1a}は、場合により置換されていてよいフェニルである。好ましい実施形態では、nは0である。プロドラッグ -IAのある特定の実施形態では、出現するR^{1a}の両方が同じものである。

【0098】

ある特定の実施形態では、本開示のプロドラッグは、式：

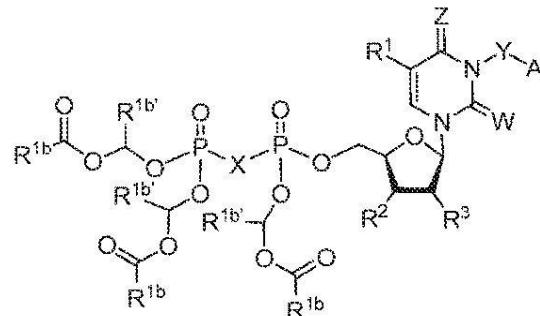
【0099】

【化24】



プロドラッグ -IB1

または



プロドラッグ -IB2

(式中、

A、X、Y、Z、W、R¹、R²およびR³は、式Iで上に定義したとおりであり；出現するR^{1b}はそれぞれ、脂肪族(例えば、-(C₁-C₆)-アルキル)、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから独立し

10

20

30

40

50

て選択される基であり、ここで、前記脂肪族、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールは置換されていないか、または式Iで上に定義した少なくとも1個のR⁷で置換されており；

出現するR^{1b}はそれぞれ、独立して、-H、-(C₁-C₆)-脂肪族（例えば、-(C₁-C₆)-アルキル）または-(C₃-C₆)-シクロアルキルであり；好ましくは、出現するR^{1b}はそれぞれ、独立して、-Hまたは-(C₁-C₆)-脂肪族（例えば、-(C₁-C₆)-アルキル）である）またはその塩を有する。

【0100】

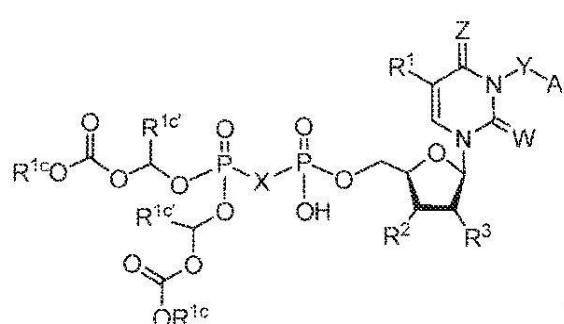
プロドラッグ-IB1またはプロドラッグ-IB2のいくつかの実施形態では、少なくとも1個の出現するR^{1b}は、メチル、エチル、イソプロピルまたはt-ブチルなどのアルキル基である。プロドラッグ-IB1またはプロドラッグ-IB2のいくつかの実施形態では、少なくとも1個の出現するR^{1b}は、-Hである。プロドラッグ-IB1またはプロドラッグ-IB2のある特定の実施形態では、少なくとも1個の出現するR^{1b}は、-(C₁-C₆)-アルキル基、例えばメチル、エチルまたはイソプロピルである。プロドラッグ-IB1またはプロドラッグ-IB2のいくつかの実施形態では、出現するR^{1b}のすべてが同じものである。いくつかの実施形態では、出現するR^{1b}のすべてが同じものである。

【0101】

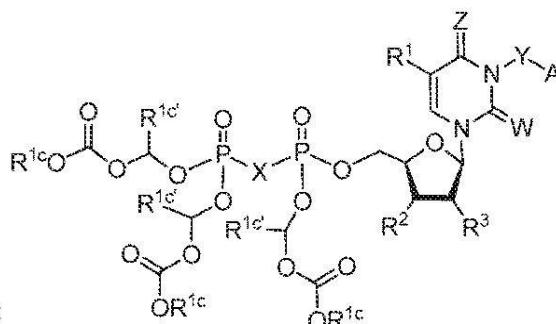
ある特定の実施形態では、本開示のプロドラッグは、式：

【0102】

【化25】



または



プロドラッグ-IC1

プロドラッグ-IC2

（式中、

A、X、Y、Z、W、R¹、R²およびR³は、式Iで上に定義したとおりであり；出現するR^{1c}はそれぞれ、脂肪族（例えば、-(C₁-C₆)-アルキル）、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される基であり、ここで、前記脂肪族、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールは置換されていないか、または式Iで上に定義した少なくとも1個のR⁷で置換されており；

出現するR^{1c}はそれぞれ、独立して、-H、-(C₁-C₆)-脂肪族（例えば、-(C₁-C₆)-アルキル）または-(C₃-C₆)-シクロアルキルであり；好ましくは、出現するR^{1c}はそれぞれ、独立して、-Hまたは-(C₁-C₆)-脂肪族（例えば、-(C₁-C₆)-アルキル）である）またはその塩を有する。

【0103】

プロドラッグ-IC1またはプロドラッグ-IC2のいくつかの実施形態では、少なくとも1個の出現するR^{1c}は、メチル、エチル、イソプロピルまたはt-ブチルなどのアルキル基である。プロドラッグ-IC1またはプロドラッグ-IC2のいくつかの実施形態では、少なくとも1個の出現するR^{1c}は、-Hである。プロドラッグ-IC1またはプロドラッグ-IC2のある特定の実施形態では、少なくとも1個の出現するR^{1c}は、-(C₁-C₆)-アルキル基、例えばメチル、エチルまたはイソプロピルである。

10

20

30

40

50

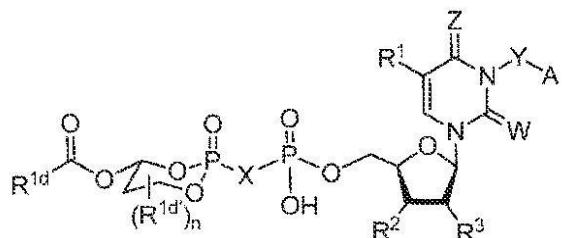
プロドラッグ - I C 1 またはプロドラッグ - I C 2 のいくつかの実施形態では、出現する R^{1c} のすべてが同じものである。いくつかの実施形態では、出現する $R^{1c'}$ のすべてが同じものである。

【0104】

ある特定の実施形態では、本開示のプロドラッグは、式：

【0105】

【化26】



10

プロドラッグ - ID

(式中、

A、X、Y、Z、W、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式 I で上に定義したとおりであり；
 R^{1d} は、脂肪族（例えば、- (C 1 - C 6) - アルキル）、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールより選択される基であり、ここで、前記脂肪族、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールは置換されていないか、または式 I で上に定義した少なくとも 1 個の R^7 で置換されており；

n は 0 ~ 5、好ましくは 0 ~ 2、最も好ましくは 0 であり；

出現する $R^{1d'}$ はそれぞれ、- H および式 I で上に定義した R^7 から独立して選択される）またはその塩を有する。

【0106】

プロドラッグ - ID のいくつかの実施形態では、 R^{1d} は、メチル、エチル、イソプロピルまたは t - ブチルなどのアルキル基である。プロドラッグ - ID の他の実施形態では、 R^{1d} は、場合により置換されていてよいフェニルである。ある特定の実施形態では、n は 0 である。n が 1 または 2 である好ましい実施形態では、すべての $R^{1d'}$ は、 $R^{1d}CO_2$ を有する炭素より遠位の環の炭素に結合している。

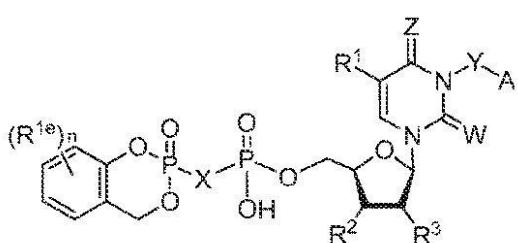
20

【0107】

ある特定の実施形態では、本開示のプロドラッグは、式：

【0108】

【化27】



30

プロドラッグ - IE

(式中、

A、X、Y、Z、W、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式 I で上に定義したとおりであり；

n は 0 ~ 4 であり；

出現する R^{1e} はそれぞれ、- H および式 I で上に定義した R^7 から独立して選択される）またはその塩を有する。

40

50

【0109】

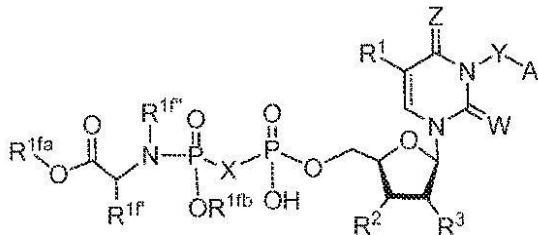
プロドラッグ - I E のいくつかの実施形態では、少なくとも 1 個の出現する R^{1e} は、メチル、エチル、イソプロピルまたは t - ブチルなどの - (C1 - C6) - アルキル基である。プロドラッグ - I E のいくつかの実施形態では、少なくとも 1 個の出現する R^{1e} は、ハロゲン、好ましくは - F または - Cl である。ある特定の実施形態では、n は 1 である。プロドラッグ - I E のある特定の実施形態では、n は 1 であり、 R^{1e} はメチルである。

【0110】

ある特定の実施形態では、本開示のプロドラッグは、式：

【0111】

【化28】



プロドラッグ - IF

(式中、

A、X、Y、Z、W、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式 I で上に定義したとおりであり； R^{1f^a} および R^{1f^b} はそれぞれ、独立して、- H、脂肪族（例えば、- (C1 - C6) - アルキル）、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールより選択される基であり、ここで、前記脂肪族、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールは置換されていないか、または式 I で上に定義した少なくとも 1 個の R^7 で置換されており；

$R^{1f'}$ および $R^{1f''}$ はそれぞれ、独立して、- H、- (C1 - C6) - 脂肪族（例えば、- (C1 - C6) - アルキル）および - (C3 - C6) - シクロアルキルより選択される基であり；好ましくは、 $R^{1f'}$ および $R^{1f''}$ はそれぞれ、独立して、- H または - (C1 - C6) - 脂肪族（例えば、- (C1 - C6) - アルキル）より選択される基である）またはその塩を有する。

【0112】

プロドラッグ - I F のいくつかの実施形態では、 R^{1f^a} は、メチル、エチル、イソプロピルまたは t - ブチルなどのアルキル基である。プロドラッグ - I F のいくつかの実施形態では、 R^{1f^b} は、場合により置換されていてもよいフェニルである。プロドラッグ - I F のいくつかの実施形態では、 $R^{1f'}$ は - H である。プロドラッグ - I F のある特定の実施形態では、 $R^{1f'}$ は、メチル、エチルまたはイソプロピルなどの - (C1 - C6) - アルキル基である。プロドラッグ - I F のいくつかの実施形態では、 $R^{1f''}$ は - H である。プロドラッグ - I F のある特定の実施形態では、 $R^{1f''}$ は、メチル、エチルまたはイソプロピルなどの - (C1 - C6) - アルキル基であり、 $R^{1f''}$ は - H である。

【0113】

ある特定の実施形態では、本開示のプロドラッグは、式：

【0114】

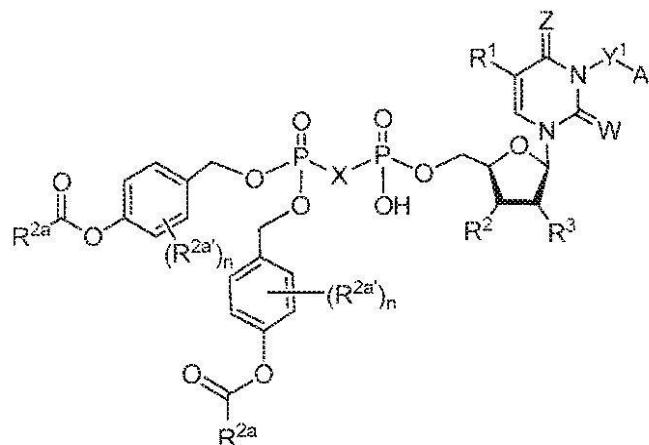
10

20

30

40

【化 2 9】



10

プロドラッグ -IIA

(式中、

X、Y¹、Z、W、R¹、R² および R³ は、式 I I で上に定義したとおりであり；

A は、

置換されていないフェニル基、または少なくとも 1 個の (C 1 - C 5) - 脂肪族基または
ハロゲンで置換されているフェニル基；

20

ナフタレン基；

N、O および S から独立して選択される最大 5 個のヘテロ原子を有する 5 員 ~ 10 員ヘテ
ロアリール基；およびN、O、S、SO、または SO₂ から独立して選択される最大 5 個のヘテロ原子を有する
3 員 ~ 10 員非芳香族環

より選択され；

ここで、A は、場合により 1 個以上の R⁴ でさらに置換されていてもよく；

n はそれぞれ独立して 0 ~ 4 であり；

出現する R^{2a} はそれぞれ、脂肪族 (例えば、-(C 1 - C 6) - アルキル)、ヘテロシ
クリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから独立
して選択される基であり、ここで、前記脂肪族、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロ
アルケニル、アリールまたはヘテロアリールは置換されていないか、または式 I I で上に
定義した少なくとも 1 個の R⁴ で置換されており；

30

出現する R^{2a'} はそれぞれ、-H および式 I I で上に定義した R⁴ から独立して選択さ
れる) またはその塩を有する。

【0115】

プロドラッグ - I I A のいくつかの実施形態では、少なくとも 1 個の R^{2a} は、メチル
、エチル、イソプロピルまたは t - ブチルなどのアルキル基である。プロドラッグ - I I
A のいくつかの実施形態では、少なくとも 1 個の R^{2a} は、場合により置換されていても
よいフェニルである。好ましい実施形態では、n は 0 である。プロドラッグ - I I A のあ
る特定の実施形態では、出現する R^{2a} の両方が同じものである。

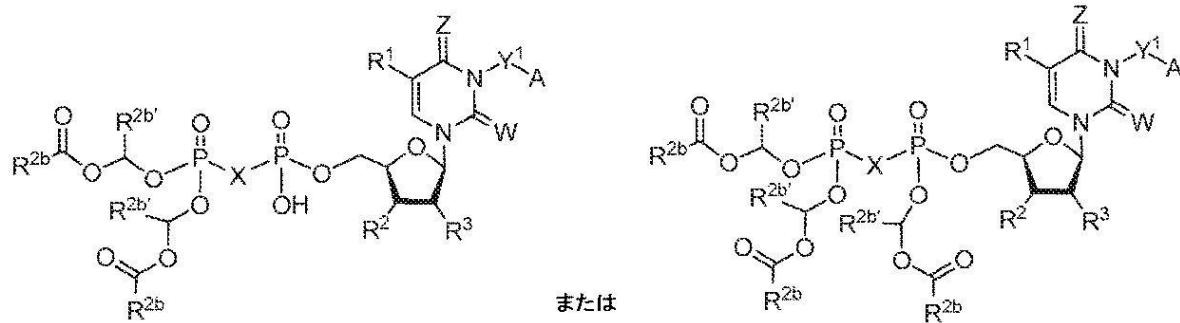
40

【0116】

ある特定の実施形態では、本開示のプロドラッグは、式：

【0117】

【化 3 0】



10

プロドラッグ - IIB1

プロドラッグ - IIB2

(式中、

X、Y¹、Z、W、R¹、R² および R³ は、式 I I で上に定義したとおりであり；
A は、

置換されていないフェニル基、または少なくとも 1 個の (C₁ - C₅) - 脂肪族基またはハロゲンで置換されているフェニル基；

ナフタレン基；

N、O および S から独立して選択される最大 5 個のヘテロ原子を有する 5 員～10 員ヘテロアリール基；および

N、O、S、SO、または SO₂ から独立して選択される最大 5 個のヘテロ原子を有する 3 員～10 員非芳香族環

より選択され；

ここで、A は、場合により 1 個以上の R⁴ でさらに置換されていてもよく；

出現する R^{2b} はそれぞれ、脂肪族 (例えば、- (C₁ - C₆) - アルキル)、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される基であり、ここで、前記脂肪族、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールは置換されていないか、または式 I I で上に定義した少なくとも 1 個の R⁴ で置換されており；

出現する R^{2b'} はそれぞれ、独立して、-H、- (C₁ - C₆) - 脂肪族 (例えば、- (C₁ - C₆) - アルキル) または - (C₃ - C₆) - シクロアルキルであり；好ましくは、出現する R^{2b'} はそれぞれ、独立して、-H または - (C₁ - C₆) - 脂肪族 (例えば、- (C₁ - C₆) - アルキル) である) またはその塩を有する。

【0118】

プロドラッグ - I I B 1 またはプロドラッグ - I I B 2 のいくつかの実施形態では、少なくとも 1 個の出現する R^{2b} は、メチル、エチル、イソプロピルまたは t - ブチルなどのアルキル基である。プロドラッグ - I I B 1 またはプロドラッグ - I I B 2 のいくつかの実施形態では、少なくとも 1 個の出現する R^{2b'} は、-H である。プロドラッグ - I I B 1 またはプロドラッグ - I I B 2 のある特定の実施形態では、少なくとも 1 個の出現する R^{2b'} は、- (C₁ - C₆) - アルキル基、例えばメチル、エチルまたはイソプロピルである。プロドラッグ - I I B 1 またはプロドラッグ - I I B 2 のいくつかの実施形態では、出現する R^{2b} のすべてが同じものである。いくつかの実施形態では、出現する R^{2b'} のすべてが同じものである。

【0119】

ある特定の実施形態では、本開示のプロドラッグは、式：

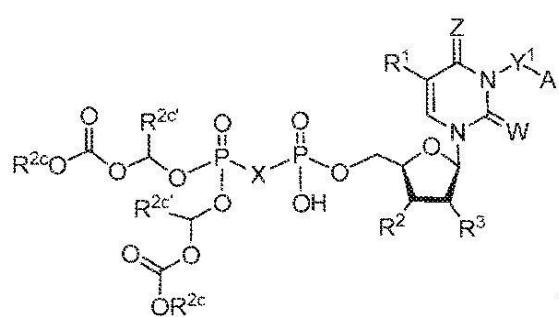
【0120】

20

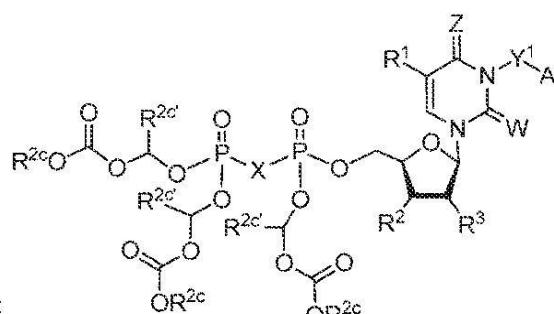
30

40

【化 3 1】



または



10

プロドラッグ・JIC1

プロドラッグ -II C2

(式中、

X 、 Y^1 、 Z 、 W 、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式 II で上に定義したとおりであり；
 A は、

置換されていないフェニル基、または少なくとも1個の（C1-C5）-脂肪族基またはハロゲンで置換されているフェニル基；

ナフタレン基；

N、OおよびSから独立して選択される最大5個のヘテロ原子を有する5員～10員ヘテロアリール基；および

20

N、O、S、SO、またはSO₂から独立して選択される最大5個のヘテロ原子を有する3員～10員非芳香族環

より選択され；

ここで、A は、場合により 1 個以上の R^4 でさらに置換されていてもよく；

出現する R^2C はそれぞれ、脂肪族（例えば、- (C1-C6)-アルキル）、ヘテロシリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択される基であり、ここで、前記脂肪族、ヘテロシリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールは置換されていないか、または式IIで上に定義した少なくとも1個の R^4 で置換されており；

出現する R^2C' はそれぞれ、独立して、-H、-(C₁-C₆)-脂肪族（例えば、-(C₁-C₆)-アルキル）または-(C₃-C₆)-シクロアルキルであり；好ましくは、出現する R^2C' はそれぞれ、独立して、-Hまたは-(C₁-C₆)-脂肪族（例えば、-(C₁-C₆)-アルキル）である）またはその塩を有する。

30

[0 1 2 1]

プロドラッグ - I I C 1 またはプロドラッグ - I I C 2 のいくつかの実施形態では、少なくとも 1 個の出現する R^{2c} は、メチル、エチル、イソプロピルまたは t - プチルなどのアルキル基である。プロドラッグ - I I C 1 またはプロドラッグ - I I C 2 のいくつかの実施形態では、少なくとも 1 個の出現する $R^{2c'}$ は、 - H である。プロドラッグ - I I C 1 またはプロドラッグ - I I C 2 のある特定の実施形態では、少なくとも 1 個の出現する $R^{2c'}$ は、 - (C 1 - C 6) - アルキル基、例えばメチル、エチルまたはイソプロピルである。プロドラッグ - I I C 1 またはプロドラッグ - I I C 2 のいくつかの実施形態では、出現する R^{2c} のすべてが同じものである。いくつかの実施形態では、出現する $R^{2c'}$ のすべてが同じものである。

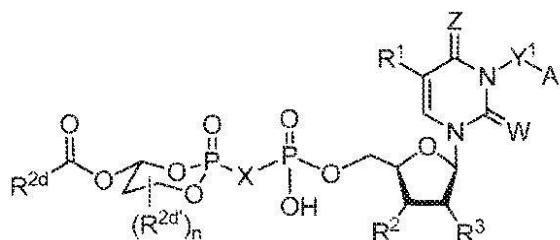
40

【 0 1 2 2 】

ある特定の実施形態では、本開示のプロドラッグは、式：

[0 1 2 3]

【化32】



プロドラッグ -III D

10

(式中、

X、Y¹、Z、W、R¹、R²およびR³は、式IIで上に定義したとおりであり；

Aは、

置換されていないフェニル基、または少なくとも1個の(C1-C5)-脂肪族基またはハロゲンで置換されているフェニル基；

ナフタレン基；

N、OおよびSから独立して選択される最大5個のヘテロ原子を有する5員～10員ヘテロアリール基；および

N、O、S、SO、またはSO₂から独立して選択される最大5個のヘテロ原子を有する3員～10員非芳香族環

20

より選択され；

ここで、Aは、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてもよく；R^{2d}は、脂肪族(例えば、-(C1-C6)-アルキル)、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールより選択される基であり、ここで、前記脂肪族、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールは置換されていないか、または式IIで上に定義した少なくとも1個のR⁴で置換されており；

nは0～5、好ましくは0～2、最も好ましくは0であり；

出現するR^{2d'}はそれぞれ、-Hおよび式IIで上に定義したR⁴から独立して選択される)またはその塩を有する。

30

【0124】

プロドラッグ - II Dのいくつかの実施形態では、R^{2d}は、メチル、エチル、イソブロピルまたはt-ブチルなどのアルキル基である。プロドラッグ - II Dの他の実施形態では、R^{2d}は、場合により置換されていてもよいフェニルである。ある特定の実施形態では、nは0である。nが1または2である好ましい実施形態では、すべてのR^{2d'}は、R^{2d}CO₂を有する炭素より遠位の環の炭素に結合している。

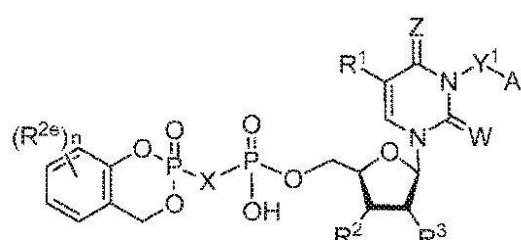
【0125】

ある特定の実施形態では、本開示のプロドラッグは、式：

【0126】

【化33】

40



プロドラッグ -III E

(式中、

50

X、Y¹、Z、W、R¹、R²およびR³は、式IIで上に定義したとおりであり；
Aは、

置換されていないフェニル基、または少なくとも1個の(C1-C5)-脂肪族基またはハロゲンで置換されているフェニル基；

ナフタレン基；

N、OおよびSから独立して選択される最大5個のヘテロ原子を有する5員～10員ヘテロアリール基；および

N、O、S、SO、またはSO₂から独立して選択される最大5個のヘテロ原子を有する3員～10員非芳香族環

より選択され；

ここで、Aは、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてもよく；

nは0～4であり；

出現するR^{2e}はそれぞれ、-Hおよび式IIで上に定義したR⁴から独立して選択される)またはその塩を有する。

【0127】

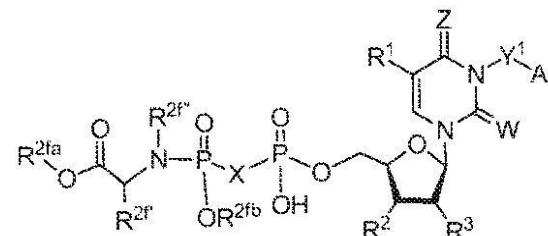
プロドラッグ-IIIEのいくつかの実施形態では、少なくとも1個の出現するR^{2e}は、メチル、エチル、イソプロピルまたはt-ブチルなどの-(C1-C6)-アルキル基である。プロドラッグ-IIIEのいくつかの実施形態では、少なくとも1個の出現するR^{2e}は、ハロゲン、好ましくは-Fまたは-C1である。ある特定の実施形態では、nは1である。プロドラッグ-IIIEのある特定の実施形態では、nは1であり、R^{2e}はメチルである。

【0128】

ある特定の実施形態では、本開示のプロドラッグは、式：

【0129】

【化34】



プロドラッグ-III F

(式中、

X、Y¹、Z、W、R¹、R²およびR³は、式IIで上に定義したとおりであり；

Aは、

置換されていないフェニル基、または少なくとも1個の(C1-C5)-脂肪族基またはハロゲンで置換されているフェニル基；

ナフタレン基；

N、OおよびSから独立して選択される最大5個のヘテロ原子を有する5員～10員ヘテロアリール基；および

N、O、S、SO、またはSO₂から独立して選択される最大5個のヘテロ原子を有する3員～10員非芳香族環

より選択され；

ここで、Aは、場合により1個以上のR⁴でさらに置換されていてもよく；

R^{2fa}およびR^{2fb}はそれぞれ、独立して、-H、脂肪族(例えば、-(C1-C6)-アルキル)、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールより選択される基であり、ここで、前記脂肪族、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはヘテロアリールは置換されていないか、ま

10

20

30

40

50

たは式 I I で上に定義した少なくとも 1 個の R^{2f} で置換されており；
 R^{2f} および $R^{2f'}$ はそれぞれ、独立して、-H、-(C₁-C₆)-脂肪族（例えば、-(C₁-C₆)-アルキル）および-(C₃-C₆)-シクロアルキルより選択される基であり；好ましくは、 R^{2f} および $R^{2f'}$ はそれぞれ、独立して、-H または-(C₁-C₆)-脂肪族（例えば、-(C₁-C₆)-アルキル）より選択される基である）またはその塩を有する。

【0130】

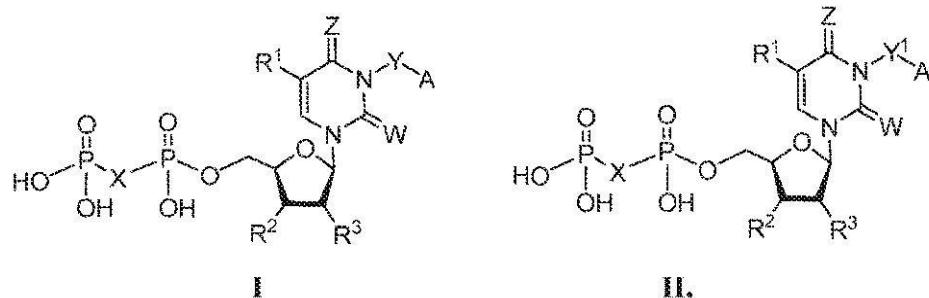
プロドラッグ-I I F のいくつかの実施形態では、 R^{2f^a} は、メチル、エチル、イソプロピルまたは t-ブチルなどのアルキル基である。プロドラッグ-I I F のいくつかの実施形態では、 R^{2f^b} は、場合により置換されていてもよいフェニルである。プロドラッグ-I I F のいくつかの実施形態では、 $R^{2f'}$ は -H である。プロドラッグ-I I F のある特定の実施形態では、 $R^{2f'}$ は、メチル、エチルまたはイソプロピルなどの-(C₁-C₆)-アルキル基である。プロドラッグ-I I F のいくつかの実施形態では、 $R^{2f'}$ は -H である。プロドラッグ-I I F のある特定の実施形態では、 $R^{2f'}$ は、メチル、エチルまたはイソプロピルなどの-(C₁-C₆)-アルキル基であり、 $R^{2f'}$ は -H である。

【0131】

式 I または I I :

【0132】

【化35】



の化合物について、本開示の代表的なプロドラッグには、

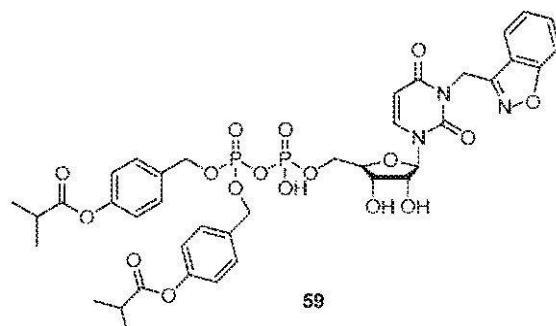
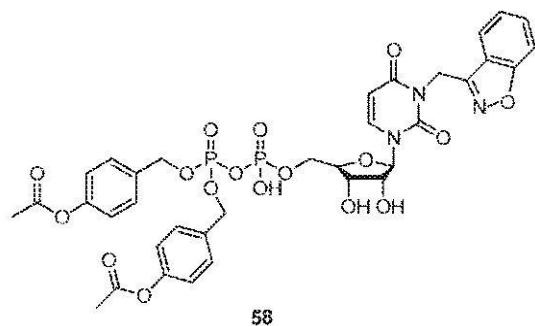
【0133】

10

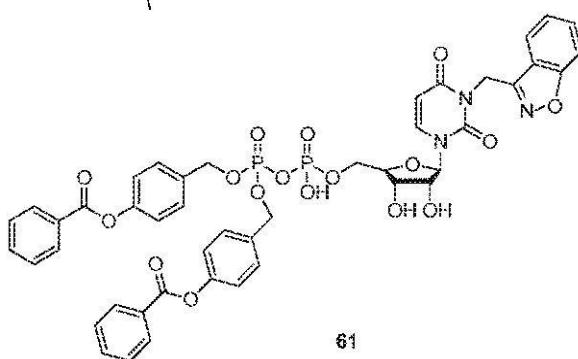
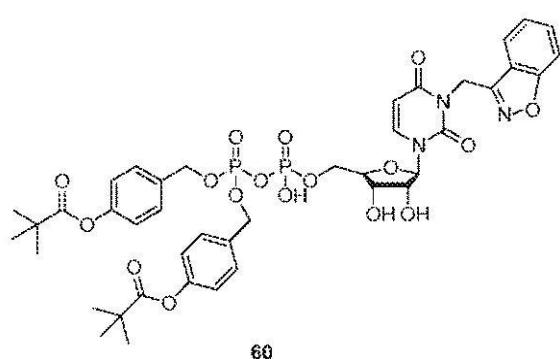
20

30

【化 3 6 - 1】

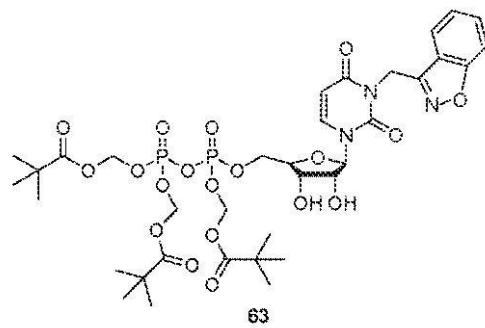
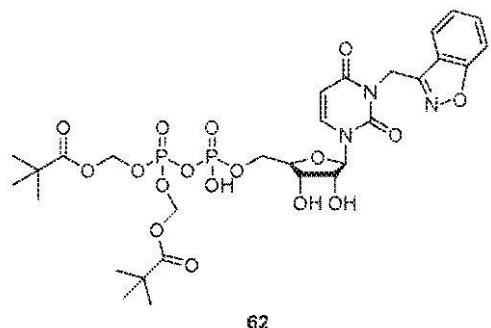


10

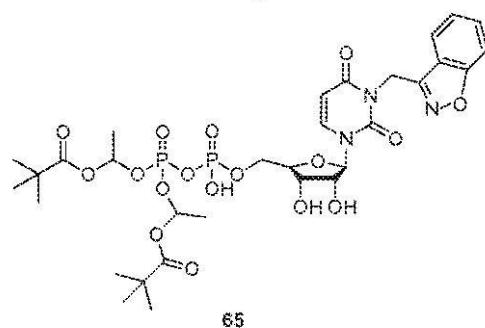
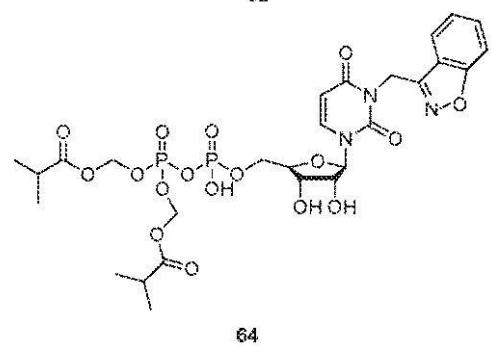


20

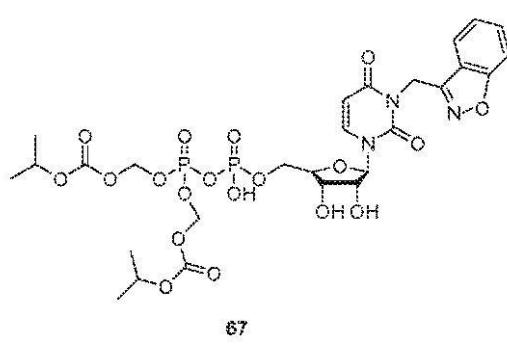
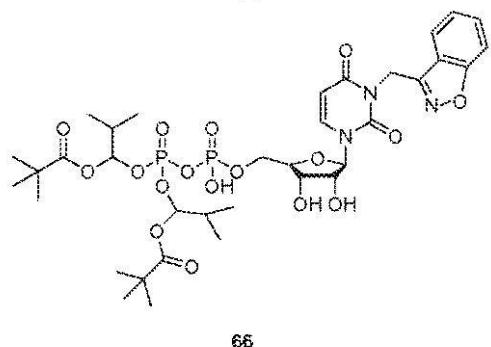
【化 3 6 - 2】



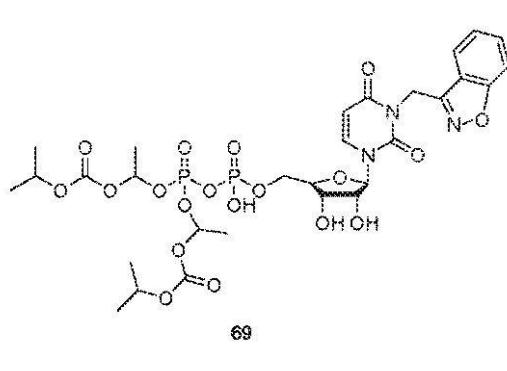
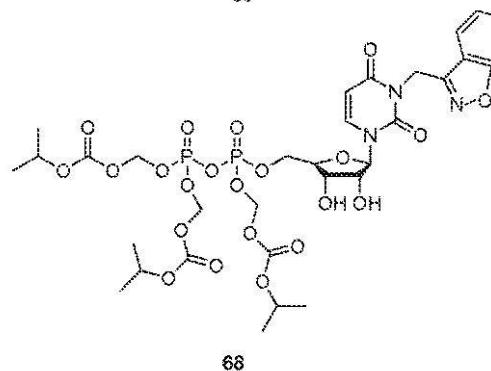
10



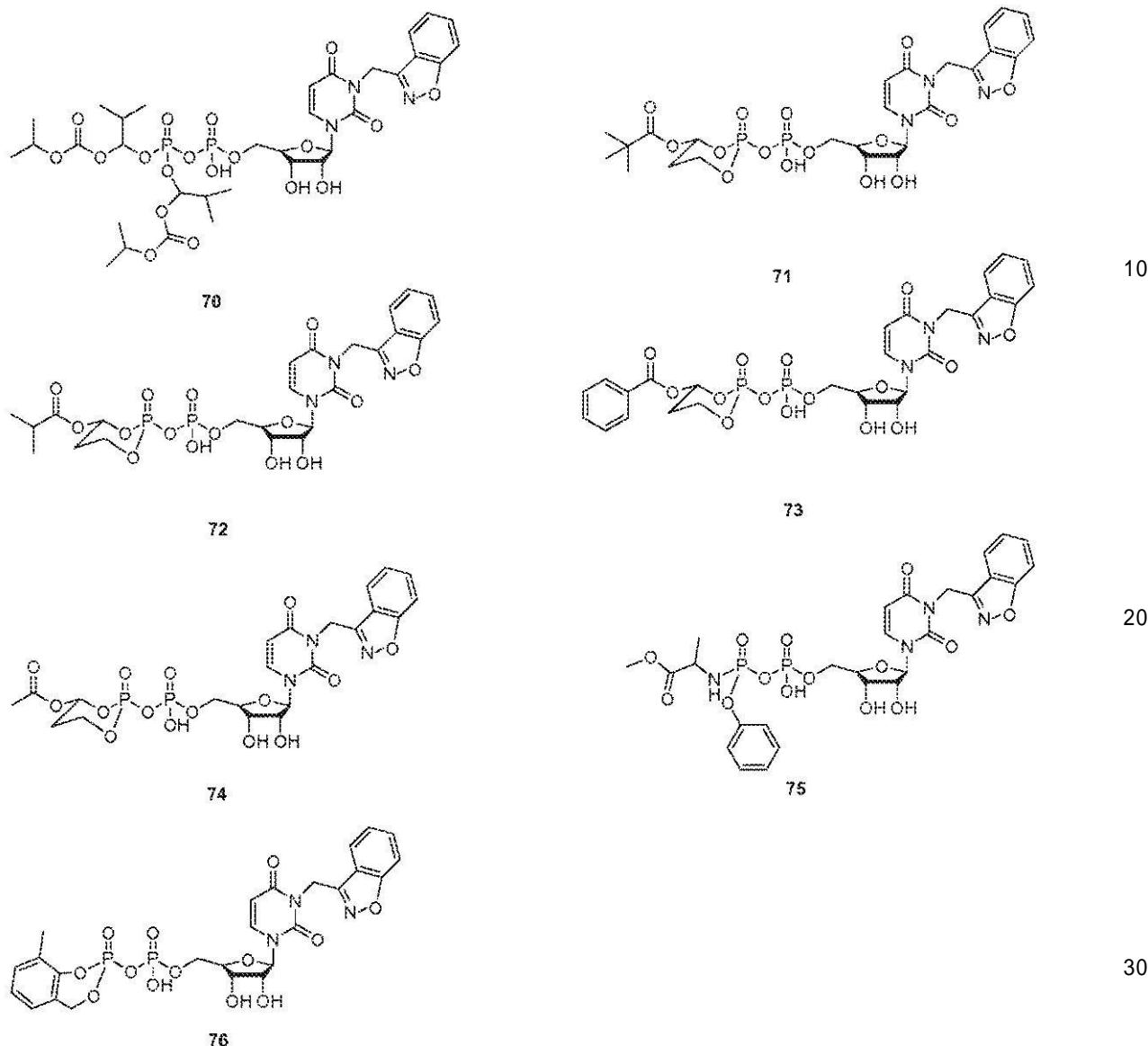
20



30



【化 3 6 - 3】



またはそれらの塩が含まれる。本開示のプロドラッグのいくつかの実施形態では、塩は、ナトリウム塩である。

【0134】

別の実施形態では、本開示は、薬学的に受容可能な担体と、式IもしくはIIの化合物またはその薬学的に受容可能な塩形態のプロドラッグとを含む医薬組成物を提供する。

【0135】

本開示は、上述の態様および実施形態のいずれか1つ以上が、互いにおよび/または以下に提供される実施形態もしくは特徴のいずれかと組み合わせることができるることを意図する。

【0136】

例示的な使用

(1) 神経変性疾患 / 障害

ある特定の態様では、本明細書において記載される化合物またはその塩および/もしくはプロドラッグは、神経変性疾患、および中枢神経系(CNS)、脊髄または末梢神経系(PNS)に対する外傷性損傷または機械的損傷などのP₂Y₆受容体関連症状を患っている患者を処置するのに使用することができる。これらおよび本明細書において記載される他の症状の多くは、一定レベルの認知障害および/または認知機能のいくらかの減少もしくは喪失を特徴とする。認知機能および認知障害は、当技術分野において理解されてい

るよう使用される。例えば、認知機能は、一般に、それによって考えを認識または理解する心理過程を指す。認知機能は、知覚、思考、学習、推理、記憶、認識および判断能力のすべての面に関与する。認知障害は、一般に、思考過程の問題を伴う症状または症候を指す。これは、より高度な推理力の障害または低下、物忘れ、記憶障害、学習障害、集中力の欠如、知能の低下、および他の精神機能低下などの認知機能の低下を示す1つ以上の症候で現れ得る。

【0137】

神経変性疾患は、典型的には、脳細胞の萎縮および／または死に起因し得るヒトの脳の質量および容量の減少を伴い、それらは、健常者における加齢に起因するものよりも遙かに深刻である。神経変性疾患は、長期間の正常な脳機能の後、特定の脳領域の進行性の変性（例えば、神経細胞機能不全および死）のために、徐々に進行し得る。あるいは、神経変性疾患は、例えば、外傷または毒素に関連する疾患など、迅速に発症することもある。脳変性の急性発症は、何年も臨床上の発現に先立つ場合もある。神経変性疾患の例には、限定されないが、アルツハイマー病（A D）、パーキンソン病（P D）、ハンチントン病（H D）、筋萎縮性側索硬化症（A L S；ルーゲーリック病）、広汎性レヴィー小体病、舞踏病 - 有棘赤血球病、原発性側索硬化症、眼疾患（眼神経炎）、化学療法誘導性ニューロパシー（例えば、ビンクリスチン、パクリタキセル、ボルテゾミブ由来）、糖尿病誘導性ニューロパシー、およびフリードライヒ失調症が含まれる。本開示のP₂Y₆調節化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグは、これらの障害および下記の他の障害を処置するのに使用することができる。

10

20

【0138】

A Dは、記憶喪失、異常行動、人格変化、および思考能力の低下をもたらすC N S障害である。これらの喪失は、特定の型の脳細胞の死およびそれらの間の結合および支持ネットワーク（例えば、グリア細胞）の崩壊に関連する。最も初期の症候は、最近の記憶の喪失、誤った判断、および人格変化を包含する。理論に縛られるものではないが、アミロイドの蓄積およびその結果沈着するアミロイド斑によって、これらの脳の変化、ならびに記憶および学習障害を含む認知障害に関連する症候が、全体または一部で引き起こされる。P Dは、制御されない身体運動、硬直、震えおよび運動異常をもたらすC N S障害であり、ドーパミンを産生する脳の領域における脳細胞の死に関連する。A L S（運動ニューロン疾患）は、運動ニューロン、脳を骨格筋に連結するC N Sの成分を攻撃するC N S障害である。

30

【0139】

H Dは、制御されない運動、知能の喪失、および情緒不安定を引き起こす別の神経変性疾患である。ティ・サックス疾患およびサンドホップ疾患は、G M 2 ガングリオシドおよび - ヘキソサミニダーゼの関連する糖脂質基質が神経系に蓄積し、急性の神経変性を引き起こす糖脂質蓄積疾患である。

【0140】

アポトーシスは、免疫系におけるA I D S病因において役割を果たすことが周知である。しかしながら、H I V - 1はまた、本開示のP₂Y₆調節化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグで処置することができる神経学的疾患を包含する。

40

【0141】

ニューロン喪失はまた、ヒトのクロイツフェルド - ヤコブ病、ウシのB S E（狂牛病）、ヒツジおよびヤギのスクレイピー病、およびネコの猫海綿状脳症（F S E）などのプリオノ病の顕著な特徴もある。本明細書において記載されるP₂Y₆調節化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグは、これらのプリオノ病が原因のニューロン喪失を処置または予防するのに有用であり得る。

【0142】

別の実施形態では本明細書において記載される化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグは、軸索変性症を含むいずれかの疾患または障害を処置または予防するのに使用してもよい。遠位の軸索変性症は、末梢神経系（P N S）ニューロンのいくらかの代謝

50

性または毒性異常から生じる一種の末梢性ニューロパシーである。それは、代謝性または毒性障害に対する神経の最も一般的な応答であり、それ自体、糖尿病、腎不全、不全症候群、例えば、栄養不良およびアルコール中毒、または毒物もしくは薬物の影響などの代謝性疾患によって引き起こされ得る。遠位軸索変性症患者は、通常、対称的な手袋 - 靴下型の知覚 - 運動障害を呈する。深部腱反射および自律神経系（ANS）機能もまた、患部において喪失または減少する。

【0143】

糖尿病性ニューロパシーは、真性糖尿病に関連するニューロパシー障害である。糖尿病性ニューロパシーに関連し得る比較的一般的な症状には、第3神経麻痺、単発ニューロパシー、多発性单神経炎、糖尿病性筋萎縮症、痛みを伴う多発ニューロパシー、自律性ニューロパシー、および胸腹部ニューロパシーが含まれる。

10

【0144】

末梢性ニューロパシーは、末梢神経系の神経損傷のための医学用語であり、神経疾患によって引き起こされ得るか、または全身病の副作用から引き起こされ得る。末梢性ニューロパシーの主要な原因には、発作、栄養不足、およびHIVが含まれるが、糖尿病が最も可能性の高い原因である。

【0145】

例示的実施形態では、本明細書において記載されるP₂Y₆調節化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグは、再発性MSおよび単一症候性MSを含む多発性硬化症（MS）、および他の脱髓性症状、例えば、慢性炎症性脱髓性多発ニューロパシー（CIDP）、またはそれに関連する症候を処置または予防するのに使用してもよい。

20

【0146】

さらに別の実施形態では、本開示の化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグは、疾患が原因の外傷、傷害（手術的介入を含む）、または環境的外傷（例えば、神経毒、アルコール中毒など）を含む神経外傷を処置するのに使用してもよい。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグは、外傷性脳損傷を処置するため、例えば、外傷性脳損傷を患っている被験体の認知機能を改善するのに使用することができる。理論に縛られるものではないが、外傷性脳損傷後には、観察される

アミロイドが増加していることが多い。本開示は、アミロイドクリアランスを増強するか、または別の形で、被験体におけるアミロイドおよび／またはブラーク断面積を減少させるのに適切な方法を提供する。

30

【0147】

本開示の化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグはまた、様々なPNS障害を予防、処置および改善するのに有用であり得る。「末梢性ニューロパシー」という用語は、脳および脊髄の外側の神経 - 末梢神経が損傷を受けている幅広い範囲の障害を包含する。末梢性ニューロパシーはまた、末梢性神経炎とも称され、多くの神経が関与する場合、多発ニューロパシーまたは多発性神経炎という用語を使用してもよい。

【0148】

本明細書において記載されるP₂Y₆調節化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグで処置可能なPNS疾患には、糖尿病、ライ病、シャルコー・マリー・ツース病、ギラン・バレー症候群および腕神経叢ニューロパシー（腕神経叢の頸部および第一胸根、神経幹、索、および末梢神経成分の疾患）が含まれる。

40

【0149】

別の実施形態では、本開示の化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグは、ポリグルタミン病を処置または予防するのに使用してもよい。例示的なポリグルタミン病には、球脊髄性筋萎縮症（ケネディー病）、ハンチントン病（HD）、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（ハウ・リバー症候群）、脊髄小脳失調1型、脊髄小脳失調2型、脊髄小脳失調3型（マチャド・ジョセフ病）、脊髄小脳失調6型、脊髄小脳失調7型、および脊髄小脳失調17型が含まれる。

【0150】

50

ある特定の実施形態では、本開示は、細胞への血流減少に応答する損傷を予防するためには、中枢神経系細胞を処置する方法を提供する。典型的には、予防され得る損傷の重篤度は、大部分、細胞への血流減少の程度および減少存続期間に依存するであろう。いくつかの実施形態では、アポトーシスまたはネクローシスによる細胞死を予防することができる。またさらなる実施形態では、虚血媒介性損傷、例えば、細胞毒性浮腫または中枢神経系組織無酸素血症を予防することができる。各実施形態では、中枢神経系細胞は、脊髄細胞でもよいし、または脳細胞でもよい。

【0151】

別の態様は、中枢神経系虚血症状を処置するために、本明細書において記載される化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグを被験体に投与することを包含する。多くの中枢神経系虚血症状は、本明細書において記載される化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグによって処置することができる。

10

【0152】

いくつかの実施形態では、虚血症状は、いずれかの型の虚血性中枢神経系損傷、例えば、アポトーシスまたはネクローシスによる細胞死、細胞毒性浮腫または中枢神経系組織無酸素血症をもたらす卒中である。卒中は、脳のいずれかの領域に影響を与えるか、または卒中の発生をもたらすことが一般に公知の任意の病因によって引き起こされ得る。該実施形態の別の例では、卒中は脳幹卒中である。別の実施形態では、卒中は、小脳卒中である。さらに別の実施形態では、卒中は、塞栓性卒中である。さらに別の実施形態では、卒中は、出血性卒中でもよい。さらなる実施形態では、卒中は血栓性卒中である。

20

【0153】

さらに別の実施形態では、本開示の化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグは、中枢神経系虚血性症状後に、虚血中心部の梗塞サイズを減少させるために投与してもよい。さらに、本開示の化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグはまた、中枢神経系虚血性症状後に、虚血周縁部または移行帯のサイズを減少させるために有益に投与することができる。

【0154】

いくつかの実施形態では、組み合わせ薬物レジメンは、神経変性障害またはこれらの障害に関連した二次的症状を処置または予防するための薬物または化合物を含んでもよい。したがって、組み合わせ薬物レジメンは、1つ以上の本明細書において記載される化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグと、1つ以上の抗神経変性剤とを含んでもよい。

30

【0155】

特定の実施形態では、本開示は、P₂Y₆アゴニストを、それを必要とする被験体に投与することによって、ブラーク断面積の減少、認知機能の改善、認知障害の軽減もしくは遅延、または海馬長期増強の改善の1つ以上を行うための方法を提供する。これらの方針はまた、アミロイドクリアランスの増強、シナプス可塑性の増大、または記憶の改善もしくは回復の1つ以上に使用することができる。上述のものは、認知障害に関連する症状の1つ以上の症候を緩和（例えば、処置）するのに役立つであろう有益な結果の例示である。例示的な症状には、AD、外傷性脳損傷、およびダウン症候群、ならびに他の神経疾患および神経変性疾患が含まれる。さらに、本開示は、加齢関連認知症、軽度認知障害などの軽症型認知障害に関連する症状および状況における症候を緩和すること、さらには、比較的健康な個体においてさえも正常な加齢過程の一環として通常は低下する記憶および認知機能を改善することを意図する。例示的なこののようなアゴニストまたはその塩および／もしくはプロドラッグは本明細書において記載されており、本開示は、任意のこのような化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグが、本明細書において記載される症候のいずれかの処置に使用することができることを意図する。本明細書において記載されるアゴニストの1つを使用するか、または別のアゴニストを使用するかにかかわらず、本開示は、アゴニストを薬学的に受容可能な担体中に製剤化して、任意の適切な投与経路によって投与することができることを意図する。これらの方法は、それを必要とする被験体

40

50

がアルツハイマー病を有する場合に、特に使用される。当業者であれば、アルツハイマー病の確定診断は困難であり、死体検査を必要とし得ることを理解する。したがって、これとの関連では、および本開示との関連では、アルツハイマー病を有するとは、アルツハイマー病と診断されたか、またはアルツハイマー病を有すると医師が疑う被験体を指すのに使用される。しかしながら、これらの方法はまた、それを必要とする被験体が、認知障害に関連する任意の他の症状、例えば、障害が アミロイドの増加、 アミロイドクリアランス速度の減少、および / またはアミロイド斑沈着の増加に伴うものである症状を有する場合に、特に使用される。

【0156】

認知機能および認知障害は、当技術分野において周知の試験を使用して容易に評価することができる。これらの試験の成績を経時的に比較して、試験した被験体が改善しているか、またはその患者の過去の悪化速度と比べて、もしくは平均悪化速度と比較して、さらなる悪化が停止または遅延したかを決定することができる。動物研究に使用される例示的な試験は、例えば、Animal Models of Cognitive Impairment, Levin ED, Buccafusco JJ, editors. Boca Raton (FL): CRC Press; 2006 に示されている。ヒト患者を評価するための認知機能（記憶および学習を含む）試験は、当技術分野において周知であり、ADなどの認知障害を有するか、またはこれらを有すると疑われる被験体を評価およびモニタリングするのに通常使用される。健康な個体においてさえも、これらのおよび他の標準的な認知機能試験は、有益な作用を経時的に評価するのに容易に使用することができる。

10

【0157】

（2）ダウン症候群

本開示の化合物またはその塩および / もしくはプロドラッグはまた、ダウン症候群（DS）の症候を予防、処置および緩和するのに有用であり得る。ダウン症候群（DS）は、第21染色体のトリソミーを特徴とする遺伝的症状である。DSは、1866年にDSの特徴を最初に説明したイギリス人医師のDr. John Langdon Downにちなんで名付けられたものである。1959年になって初めて、Jerome LeineyneおよびPatricia Jacobsが独立して、原因は第21染色体のトリソミーであることを最初に決定した。

30

【0158】

近年では、アルツハイマー病（AD）とDSの間に関係があることが明らかになっている。具体的には、過剰な アミロイド斑およびアミロイドの生成が、DSおよびアルツハイマー病（AD）の両方で起こっている（Delabarla, (1987) "Beta amyloid gene triplication in Alzheimer's disease and karyotypically normal Down Syndrome. Science 235: 1390-1392）。理論に縛られるものではないが、ADおよびダウン症候群の両方が、アミロイド斑および認知障害の両方を特徴とするならば、ブラーク断面積を減少させ、および / または アミロイドクリアランスを増強する方法および組成物は、ADおよびダウン症候群を処置する（例えば、有益な効果を提供し、および / または ADまたはダウン症候群の1つ以上の症候を軽減する）のに有用である。例示的な有益な効果には、限定されないが、認知機能の改善、認知障害の軽減、ブラーク断面積の減少、 アミロイドクリアランスの増強、記憶の改善などがある。

40

【0159】

（3）疼痛

ある特定の態様では、本明細書において記載される化合物またはその塩および / もしくはプロドラッグは、疼痛を有する患者を処置するのに使用することができる。疼痛は、多数の感覚および神経機構が関与する複合的な生理学的過程である。本開示にしたがって使用されるべき化合物またはその塩および / もしくはプロドラッグは、慢性疼痛および / ま

50

たは急性疼痛、特に背痛、線維筋痛症、筋膜痛などの非炎症性筋骨格痛を処置（予防および／または緩和を含む）するために、より具体的には、関連する筋肉痛覚過敏または筋肉アロディニアを軽減するために被験体に投与するのに適切である。本開示の化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグ、組成物ならびに方法によって処置することができる疼痛の種類の非限定的な例には、慢性症状、例えば線維筋痛症、筋膜痛、背痛を含む筋骨格痛、月経期間の際の痛み、変形性関節症の際の痛み、関節リウマチの際の痛み、胃腸管の炎症の際の痛み、心筋の炎症の際の痛み、多発性硬化症の際の痛み、神経炎の際の痛み、AIDSの際の痛み、化学療法の際の痛み、腫瘍疼痛、頭痛、CPS（慢性疼痛症候群）、中枢性疼痛、神経因性疼痛、例えば三叉神経痛、帯状疱疹、断端痛（stump pain）、幻肢痛、頸関節症、神経損傷、偏頭痛、帯状疱疹後神経痛、神経系の傷害、切斷術による感染症、代謝障害もしくは変性疾患の結果として引き起こされる神経因性疼痛、糖尿病、偽感覚、甲状腺機能不全症、尿毒症、ビタミン欠乏もしくはアルコール症に関連する神経因性疼痛；および急性疼痛、例えば傷害後の疼痛、術後疼痛、急性痛風の際の痛みまたは頸部手術などの手術の際の痛みが含まれる。

【0160】

急性疼痛は、典型的には、潜在的または実際の傷害を示す、生理的なシグナルである。慢性疼痛は、体因性（器官）のまたは心因性のものであり得る。慢性疼痛は、例えば疲労または睡眠妨害などの自律神経性徴候を伴うかまたはこれらを続発することが多い。急性疼痛は、本明細書において記載される化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグで処置することができる。

【0161】

体因性の痛みは、侵害受容性、炎症性または神経障害的起源によるものであり得る。侵害受容性の痛みは、典型的には組織の物理的または化学的な損傷による、体性のまたは内臓の痛みに対して感受性の神経線維の活性化に関連する。炎症性の痛みは、炎症、例えば傷害、感染または刺激を含む任意の刺激に対する、生組織の炎症性応答から生じる。神経障害的な痛みは、神経系の機能不全から生じる。神経障害的な痛みは、末梢神経系、中枢神経系（CNS）またはその両方における、非定型の体性感覺的メカニズムによって持続するものと考えられている。本開示の一態様によれば、体因性の痛みは、本明細書において記載される化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグによって処置することができる。

【0162】

非炎症性の筋骨格痛は慢性的痛みの特定の一形態であり、一般に、特定の構造的または炎症的原因に遡るものではなく、一般に、古典的な免疫応答において起こるように、組織の損傷およびマクロファージの浸潤（浮腫の生成をもたらす）によっては誘発されないようである。非炎症性の筋骨格痛は、末梢および／または中枢神経系の感作に起因するものと考えられているが、この原因是、これまでのところ完全には理解されていない。これは、肉体的または精神的なストレス、十分なまたは休息を与える睡眠の欠如、あるいは冷気または湿気に対する曝露に関連することが多い。非炎症性の筋骨格痛はまた、ウイルス感染または他の感染などの全身的な疾患に関連し、またはこれら症状によって引起されるものと考えられている。非炎症性の筋骨格痛の例には、頸部および肩部の痛みおよび痙攣、腰痛、および胸部痛または大腿筋の痛みが含まれ、これらは、本開示の化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグによって処置することができる。非炎症性の筋骨格痛は、全身性または局所性のものであり得る。

【0163】

本開示のさらなる態様によれば、線維筋痛症候群（FMS）および筋膜疼痛症候群（MPS）を処置するために、本明細書において記載される化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグを被験体に投与することができる。FMSおよびMPSは、夫々線維筋痛症および筋膜疼痛を特徴とする医学的な症状であり、非炎症性筋骨格痛の2類型である。FMSは、生活の質の著しい悪化を伴う複雑な症候群であり、実質的な金銭上のコスト増をもたらす恐れがある。線維筋痛症は、典型的には、特定の身体領域に圧痛点（正常に

10

20

30

40

50

見える組織の圧痛部位)をもたらし、貧弱な睡眠パターンおよび/またはストレスに富む環境に関連することが多い全身過程である。線維筋痛症の診断は、典型的には広範囲にわたる痛みの病歴(例えば、身体両側部、上部および下部、および/または脊椎の痛み)、および多数(より正確には、18個のうちの少なくとも11個と定義されることもある)の特定筋肉圧痛部位に圧力を適用した際の、過度の圧痛の存在に基づいている。FMSは、典型的には、骨および関節を支持および運動させる組織全体に、痛みおよび凝りを引き起こす慢性症候群である。筋膜疼痛症候群(MPS)は、咀嚼筋における痙攣または痛みに関連することが多い慢性非変性非炎症性筋骨格痛症状である。筋肉またはその纖細な連続組織被覆(筋膜)内の明確な領域は、異常に分厚く、あるいは硬くなる。筋膜組織が硬くなりその弾性を失う場合、神経伝達物質が脳と身体との間でメッセージを送信および受信する能力が低下する。強い指圧を適用すると、特定の別個の筋肉領域が圧痛になり得る;これら領域は、圧痛点または発痛点と称される。MPSの症候には、筋肉の剛直化、および疼きおよび鋭いズキズキする痛みまたは該発痛点から遠い領域における刺痛および痺れ感が含まれる。該不快感は、睡眠妨害、疲労、および抑うつを引き起こす恐れがある。最も一般的な発痛点は、顎(側頭下顎領域)、頸部、背部、または臀部にある。筋膜痛は、線維筋痛症とは異なり:MPSおよびFMSは、2種の別々の実在物であり、各々はその独自の病理を持つが、痛みの共通の経路として、筋肉を分け合っている。筋膜痛は、典型的により局部的または領域的(筋肉および周辺帯域組織)の痛みの過程であり、これは発痛点の圧痛に関連することが多い。筋膜痛は、ストレッチ、超音波照射、ストレッチとアイススプレイとの併合、運動および麻酔薬注射などを含む、種々の方法(場合によりその組み合わせ)によって、処置することができる。10

【0164】

さらなる非炎症性筋骨格痛症状は、背痛、特に腰痛であり、これらも、本開示の化合物またはその塩および/もしくはプロドラッグによって処置することができる。本開示の化合物またはその塩および/もしくはプロドラッグを、それを必要とする被験体に投与することによって、この症状を処置することもできる。背痛は、急性または慢性であり得る共通する筋骨格症候である。これは、腰椎に悪影響を与える、種々の疾患および障害に起因するものであり得る。腰痛は、坐骨神経痛を伴うことが多く、後者は、坐骨神経を含み、腰部下方、臀部、および大腿背部において感じる痛みである。20

【0165】

組成物および投与方法

本開示の組成物および方法において使用される化合物および薬剤またはその塩および/もしくはプロドラッグは、好ましくは、末梢に投与された場合に、血液脳関門を容易に通過するべきであると認識されよう。しかしながら、血液脳関門を通過することができない化合物は、例えば、脳室内経路によって中枢神経系に直接有効に投与することができる。30

【0166】

本開示のいくつかの実施形態では、本開示の化合物またはその塩および/もしくはプロドラッグは、薬学的に受容可能な担体と共に製剤化される。他の実施形態では、担体は使用されない。例えば、本明細書において記載される化合物またはその塩および/もしくはプロドラッグは、単独で、または薬学的製剤(治療組成物)の構成要素として投与することができる。化合物またはその塩および/もしくはプロドラッグは、ヒト医療における使用のために任意の便利な方法での投与のために製剤化することができる。40

【0167】

これらの組成物に使用され得る薬学的に受容可能な担体には、限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清蛋白、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポ50

リエチレン ポリオキシプロピレン プロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が含まれる。

【0168】

いくつかの実施形態では、本開示の治療方法は、化合物もしくは薬剤またはその塩および／もしくはプロドラッグの組成物を、局所に (topical)、全身に、または局所に (local) 投与することを含む。例えば、本開示の化合物もしくは薬剤またはその塩および／もしくはプロドラッグの治療組成物は、例えば、注射 (例えば、静脈内、皮下、または筋肉内)、吸入もしくは吹送 (口または鼻のいずれかによる) または経口、口腔、舌下、経皮、鼻、もしくは非経口投与による投与のために製剤化することができる。本明細書において記載される化合物もしくは薬剤またはその塩および／もしくはプロドラッグの組成物は、インプラントもしくはデバイスの一部として製剤化してもよく、または徐放もしくは持続放出のために製剤化してもよい。非経口投与される場合、本開示において使用するための化合物もしくは薬剤またはその塩および／もしくはプロドラッグの治療組成物は、好ましくは、発熱物質を含まない生理学的に受容可能な形態である。技術および製剤は、一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA に見られ得る。

10

【0169】

ある特定の実施形態では、非経口投与に適した医薬組成物は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を、意図するレシピエントの血液と等張にする溶質、または懸濁化剤もしくは増粘剤を含有することができる1つ以上の薬学的に受容可能な無菌の等張性水性溶液もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液もしくは乳濁液、または無菌の粉末 (使用の直前に、無菌の注射可能な溶液または分散液に再構成することができる) と組み合わせた本開示の化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグを含み得る。本開示の医薬組成物において用いられ得る適切な水性担体および非水性担体の例には、水、エタノール、ポリオール (例えば、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など)、および適切なこれらの混合物、植物性油、例えば、オリーブ油、ならびに注射可能な有機エステル、例えば、オレイン酸エチルが含まれる。例えば、コーティング材料、例えば、レシチンを使用することによって、分散液の場合必要とされる粒径を維持することによって、および界面活性剤を使用することによって、適正な流動性を維持することができる。

20

【0170】

本開示の化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグを含む組成物はまた、アジュバント、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散化剤を含有することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、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などを含ませることによって確実にすることができる。等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウムなどを上記組成物中に含むことがまた所望される場合がある。さらに、注射可能な薬学的形態の長期吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含ませることによってもたらすことができる。

30

【0171】

本開示のある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグを含む組成物は、それぞれが活性成分として所定の量の本開示の化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグを含有する、例えば、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤 (香味付けしたベース、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカントを使用して)、散剤、顆粒剤の形態で、または水性もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤として、または水中油型もしくは油中水型の液体乳剤として、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、または香錠 (不活性なベース、例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアを使用した) などとして、経口で投与することができる。

40

【0172】

50

経口投与のための固体剤形（カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤など）において、本開示の化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグを含む1つ以上の組成物は、1つ以上の薬学的に受容可能な担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、ならびに／または以下のいずれか：（1）充填剤もしくは增量剤、例えば、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、および／もしくはケイ酸；（2）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および／もしくはアカシア；（3）保湿剤、例えば、グリセロール；（4）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウム；（5）溶解遅延剤、例えば、パラフィン；（6）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物；（7）湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど；（8）吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ；（9）滑沢剤、例えば、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、およびこれらの混合物；ならびに（10）着色剤と混合することができる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、上記医薬組成物はまた、緩衝剤を含み得る。同様のタイプの固体組成物においてはまた、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として、賦形剤、例えば、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用することを採用してもよい。
10

【0173】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に受容可能な乳剤、マイクロ乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれる。本開示の化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグに加えて、上記液体剤形は、当技術分野において一般に使用される不活性な希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール（エタノール）、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（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含有することができる。不活性な希釈剤以外に、経口組成物はまた、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤、ならびに保存剤を含むことができる。
20

【0174】

懸濁剤は、活性化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグに加えて、懸濁化剤、例えば、エトキシ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、およびソルビタンエステル、微晶質セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにこれらの混合物を含有することができる。

【0175】

当業者、例えば、医師は、本開示の組成物および方法を使用して、上記被験体を処置するための本開示の化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグの必要量を容易に決定することができる。投与レジメンは、例えば、本開示の化合物またはその塩および／もしくはプロドラッグの作用を修正する様々な要因、上記疾患の重症度またはステージ、投与経路、ならびに個体に特有の特徴、例えば、年齢、体重、サイズ、および認知障害の程度を考慮して、個体について決定されると理解される。
40

【0176】

体表面積に対して正規化することは、種の間の用量を推定するのに適切な方法であることが当技術分野において周知である。ラットにおいて年齢依存性認知障害の処置に使用される投与量からヒト相当用量（HED）を計算するために、式 $HED (mg / kg) = \text{ラットの用量 (mg / kg)} \times 0.16$ を用いてよい（Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, December 2002, Center for Biologics Ev 50

valuation and Researchを参照されたい)。例えば、この式を使用して、ラットにおける10mg/kgの投与量は、ヒトにおける1.6mg/kgと等価である。この変換は、より一般の式であるHED = 動物の用量(mg/kg) × (動物の重量(kg) / ヒトの重量(kg))^{0.33}に基づいている。同様に、マウスにおける処置に使用された投与量からHEDを計算するために、式HED(mg/kg) = マウスの用量(mg/kg) × 0.08を用いてもよい(Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, December 2002, Center for Biologics Evaluation and Researchを参照されたい)。

10

【0177】

本開示のある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその塩および/もしくはプロドラッグまたは組成物の用量は、0.00001~100mg/kg/日である(典型的なヒト被験体が70kgであると仮定すると、0.0007~7000mg/日である)。

【0178】

本開示の化合物またはその塩および/もしくはプロドラッグに加えて、本開示の組成物および方法はまた、他の治療的に有用な薬剤を含むことができる。これらの他の治療的に有用な薬剤は、本開示の方法にしたがって本開示の化合物またはその塩および/もしくはプロドラッグと同時または逐次的に1つの製剤で投与することができる。

20

【0179】

当業者であれば、本明細書において記載される組成物および方法は、取り組む用途に適切であるように適応および改変してもよいこと、ならびに本明細書において記載される組成物および方法は、他の適切な用途において用いてもよいこと、ならびにこのような他の追加および改変は本明細書の範囲から逸脱しないことを理解するであろう。例えば、本開示の化合物はまた、P₂Y₆を刺激する(agonize)ための薬剤として有用であり、正常および異常なP₂Y₆機能を研究するために、in vitroまたはin vivoで使用することができる。

【0180】

本開示は、以下の実験の詳細からよりよく理解されよう。しかしながら、当業者であれば、議論されている特定の方法および結果が、以下の実施形態でより詳細に記載するように、本開示を例示するものに過ぎないことを容易に認識するであろう。

30

【実施例】

【0181】

実施例1

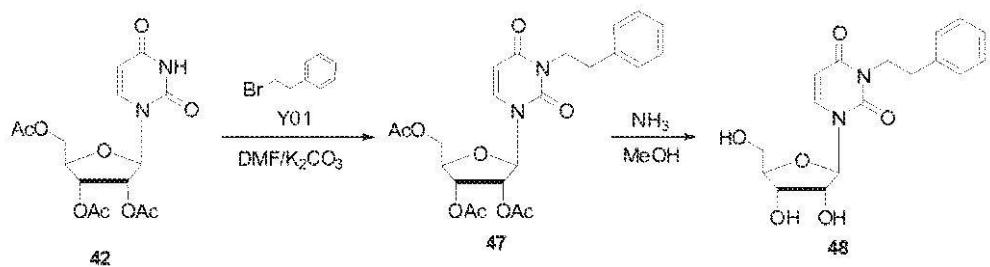
化合物6のトリエチルアミン塩およびナトリウム塩の調製

以下のスキーム2は、化合物6のトリエチルアミン(TEA)塩およびナトリウム塩を調製するための一般的な合成経路を提供する。

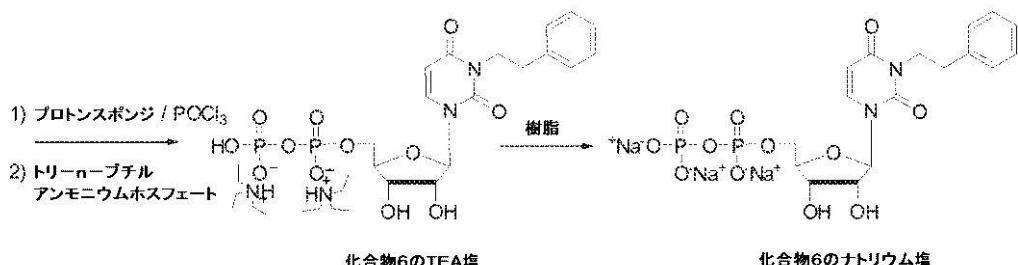
【0182】

【化37】

スキーム2



10



工程1：化合物47の合成

化合物42 (3.0 g, 8.11 mmol) のDMF (90 mL) 溶液に、Y01 (3.0 g, 16.22 mmol) および K_2CO_3 (4.47 g, 16.22 mmol) を追加し、得られた混合物を70 °Cで1時間攪拌した。冷却後、この混合物を250 mLの水で希釈し、酢酸エチル (EA) (250 mL × 3) で抽出し、有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラム (PE/EA = 3:1で溶離) で精製して、無色の油として3.61 gの47を得た。収率：94%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 4H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 5.98 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.35 (s, 3H), 4.13 (m, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 2H), 2.14 (dd, J = 12.1, 4.2 Hz, 9H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 1H)。

20

【0183】

工程2：化合物48の合成

3.61 gの47を150 mLの5N NH_3 / メタノールに溶解させ、次いで、室温で12時間攪拌した。反応が終了した後、メタノールを真空中で除去して、粗生成物を得た。粗生成物をEAから再結晶化して、白色の固体として1.94 gの48を得た。収率：73%。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.11 (m, 5H), 5.77 (m, 2H), 5.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.06 - 3.88 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.80 (t, J = 9.0 Hz, 2H)。

40

【0184】

工程3：化合物6のトリエチルアミン (TEA) 塩の合成

化合物48 (500 mg, 1.44 mmol) の7.2 mLトリメチルホスフェート溶液に、プロトンponge (460 mg, 2.15 mmol) を窒素雰囲気下で追加し、続いて、 POCl_3 (290 mg, 1.87 mmol) を0 °Cで追加した。0 ~ 4 °Cで1時間攪拌した後、トリ-*n*-ブチルアミン (192 mg, 1.04 mmol) をこの溶液に追加し、続いて、7.2 mLの0.5M トリ-*n*-ブチルアンモニウムホスフェートのジメチルホルムアミド (DMF) 溶液を追加した。5分後、この混合物を冷0.5M TEA B水溶液 (45 mL, pH 7.5) に注ぎ、0 °Cで10分間攪拌した。この溶液を攪

50

拌して室温に加温し、次いで1時間静置した。この混合物をtert-ブチルメチルエーテル(50mL×3)で抽出し、この水溶液を蒸発させ、凍結乾燥して、白色の固体を得た。白色の固体を分取HPLCで精製して、82.8mgの化合物6のTEA塩を得た。収率：7.1%。¹H NMR(300MHz, D₂O) 7.82(d, J=8.1Hz, 1H), 7.23-7.08(m, 5H), 5.83(d, J=8.1Hz, 1H), 5.73(d, J=4.0Hz, 1H), 4.23-3.93(m, 7H), 3.12-2.94(m, 16H), 2.78(t, J=7.0Hz, 2H), 1.14(t, J=7.3Hz, 24H)。

【0185】

工程4：化合物6のナトリウム塩の合成

10

イオン交換樹脂によって、82.8mgの化合物6のTEA塩をナトリウム塩に変化させて、58.9mgの化合物6のナトリウム塩を得た。収率：100%。¹H NMR(300MHz, D₂O) 7.84(d, J=8.1Hz, 1H), 7.20(m, 5H), 5.87(d, J=8.1Hz, 1H), 5.76(d, J=4.3Hz, 1H), 4.24-4.02(m, 7H), 2.86(t, J=7.1Hz, 2H)。³¹P NMR(162MHz, D₂O) -9.68(d, J=20.7Hz, 1P), -11.00(d, J=20.9Hz, 1P)。

【0186】

実施例2

化合物3のトリエチルアミン塩およびナトリウム塩の調製

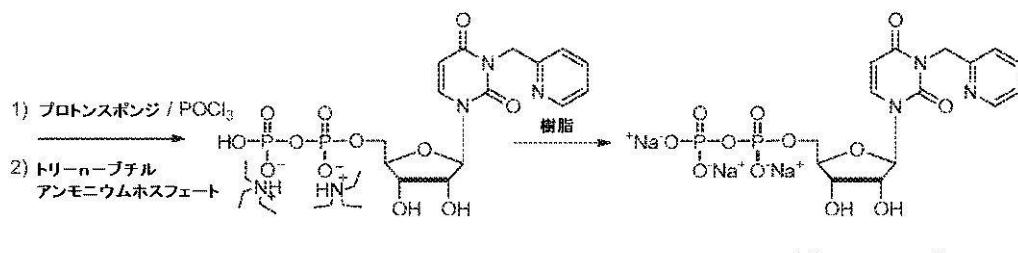
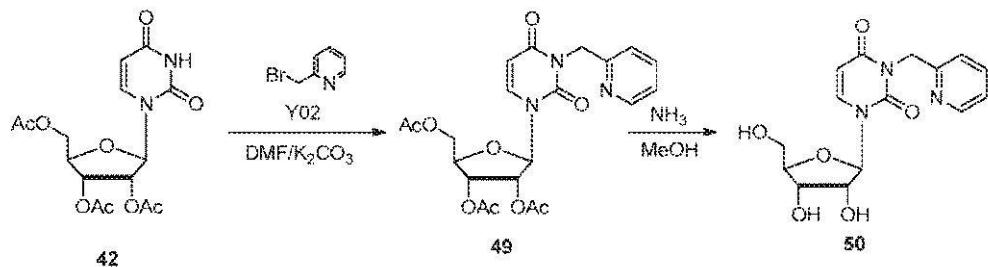
20

以下のスキーム3は、化合物3のトリエチルアミン(TEA)塩およびナトリウム塩を調製するための一般的な合成経路を提供する。

【0187】

【化38】

スキーム3



工程1：化合物49の合成

実施例1の工程1に記載したのと同じ手順にしたがって、化合物42から化合物49を調製した。3.0gの化合物42から2.98gの化合物49を得た。収率：79.7%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 8.47(d, J=4.7Hz, 1H), 7.58(m, 1H), 7.43(d, J=8.2Hz, 1H), 7.19-7.07(m, 2H), 6.01(d, J=4.8Hz, 1H), 5.85(d, J=8.2Hz, 1H), 5.36-5.26(m, 2H), 5.20(s, 2H), 4.31(s, 3H), 2.05(t, J=10.5Hz, 9H)。

50

【0188】

工程2：化合物50の合成

実施例1の工程2に記載したのと同じ手順にしたがって、化合物49から化合物50を調製した。2.98gの化合物49から1.79gの化合物50を得た。収率：82.7%。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.42 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 5.81 (dd, J = 14.9, 6.5 Hz, 2H), 5.44 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.23 - 5.01 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.53 (m, 1H)。

10

【0189】

工程3：化合物3のTEA塩の合成

実施例1の工程3に記載したのと同じ手順にしたがって、化合物50から化合物3のTEA塩を得た。100mgの化合物50から8.6mgの化合物3のTEA塩を得た。収率：4%。¹H NMR (300 MHz, D₂O) 8.38 - 8.26 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 2H), 5.94 (m, 2H), 5.13 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 3H), 3.08 (q, J = 7.3 Hz, 13H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 23H)。

20

【0190】

工程4：化合物3のナトリウム塩の合成

実施例1の工程4に記載したのと同じ手順にしたがって、化合物3のTEA塩から化合物3のナトリウム塩を調製した。31mgの化合物3のTEA塩から24.9mgの化合物3のナトリウム塩を得た。収率：99%。¹H NMR (300 MHz, D₂O) 8.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.28 (m, 5H)。³¹P NMR (162 MHz, D₂O) -6.73 (d, J = 21.9 Hz), -10.54 (d, J = 21.9 Hz)。

30

【0191】

実施例3

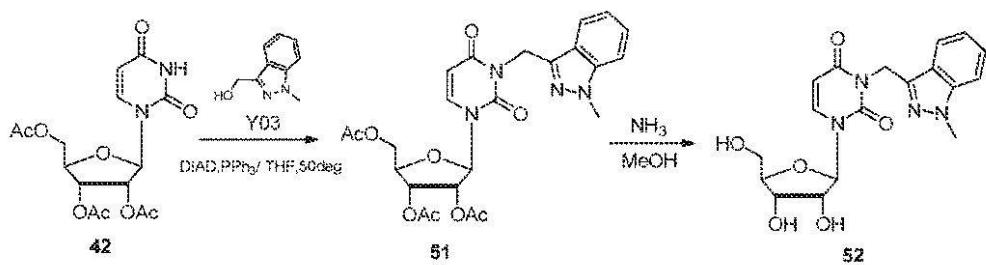
化合物4のトリエチルアミン塩およびナトリウム塩の調製

以下のスキーム4は、化合物4のトリエチルアミン(TEA)塩およびナトリウム塩を調製するための一般的な合成経路を提供する。

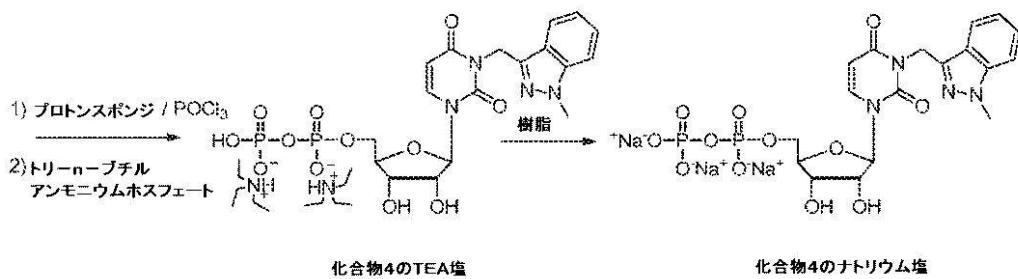
【0192】

【化39】

スキーム4



10



工程1：化合物51の合成

20

化合物4 (1.061 g, 1.87 mmol)、Y03 (930 mg, 5.73 mmol) および PPh_3 (1.501 g, 5.73 mmol) の 25 mL THF 溶液に、DIAD (1.159 g, 5.73 mmol) の 5 mL THF 溶液を 30 分間かけて滴下し、得られた混合物を 50 °C で 3 時間攪拌した。反応が終了した後、THF を除去して、粗生成物を得た。粗生成物をカラム (EA で溶離) で精製して、油として 1.37 g の化合物51を得た。収率：88.8%。

【0193】

工程2：化合物52の合成

実施例1の工程2に記載したのと同じ手順にしたがって、化合物51から化合物52を調製した。1.37 g の化合物51から 0.8 g の化合物52を得た。収率：77.4%。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.87 - 5.76 (m, 2H), 5.38 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 5.12 - 5.06 (m, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.46 (m, 2H)。

30

【0194】

工程3：化合物4のTEA塩の合成

実施例1の工程3に記載したのと同じ手順にしたがって、化合物52から化合物4のTEA塩を得た。収率：4%。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 5.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.15 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.07 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 1.23 - 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 20H)。

40

【0195】

工程4：化合物4のナトリウム塩の合成

実施例1の工程4に記載したのと同じ手順にしたがって、化合物4のTEA塩から化合

50

物4のナトリウム塩を調製した。80mgの化合物4のTEA塩から64.3mgの化合物4のナトリウム塩を得た。収率:98%。¹H NMR(300MHz,D₂O) 7.74(d,J=8.1Hz,1H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),6.96(m,1H),6.79(m,2H),5.84(d,J=8.1Hz,1H),5.73(d,J=4.1Hz,1H),4.92(s,2H),4.29-4.06(m,5H),3.55(s,3H)。³¹P NMR(162MHz,D₂O) -9.88(d,J=19.7Hz,1P),-10.82(d,J=19.7Hz,1P)。

【0196】

実施例4

化合物1のトリエチルアミン塩およびナトリウム塩の調製

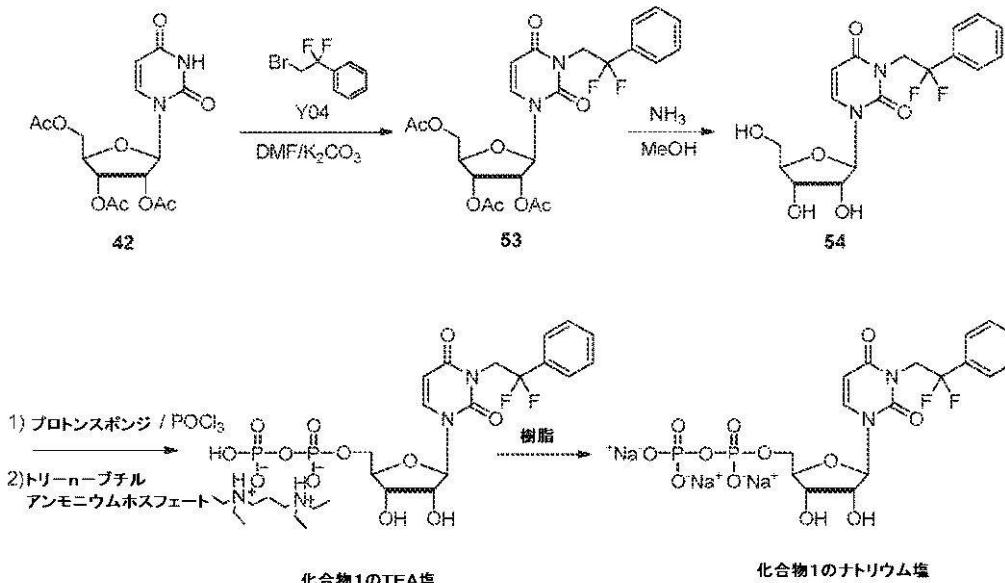
10

以下のスキーム5は、化合物1のトリエチルアミン(TEA)塩およびナトリウム塩を調製するための一般的な合成経路を提供する。

【0197】

【化40】

スキーム5



工程1：化合物53の合成

実施例1の工程1に記載したのと同じ手順にしたがって、化合物42から化合物53を調製した。1.14gの化合物42から化合物53の粗生成物を得た。粗生成物をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【0198】

工程2：化合物54の合成

実施例1の工程2に記載したのと同じ手順にしたがって、化合物53から化合物54を調製した。1.14gの化合物53から700mgの化合物54を得た。収率:59.2%。¹H NMR(300MHz,DMSO) 7.99(d,J=9.0Hz,1H),7.46-7.52(m,5H),5.72-5.82(m,2H),5.07-5.10(m,1H),4.45-4.55(m,2H),3.92-4.00(m,2H),3.86(s,1H),3.54-3.64(m,2H),3.30-3.32(m,1H)。

【0199】

工程3：化合物1のTEA塩の合成

実施例1の工程3に記載したのと同じ手順にしたがって、化合物54から化合物1のTEA塩を調製した。100mgの化合物54から8.6mgの化合物1のTEA塩を得た。収率:5%。¹H NMR(300MHz,D₂O) 7.80(d,J=8.2Hz)

20

30

40

50

, 1 H), 7.41 (m, 5 H), 5.85 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.72 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 4.49 (m, 2 H), 4.12 (m, 6 H), 3.07 (q, J = 7.3 Hz, 4 H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 6 H)。

[0 2 0 0]

工程 4：化合物 1 のナトリウム塩の合成

実施例 1 の工程 4 に記載したのと同じ手順にしたがって、化合物 1 の T E A 塩から化合物 1 のナトリウム塩を調製した。30 mg の化合物 1 の T E A 塩から 28.3 mg の化合物 1 のナトリウム塩を得た。収率：100%。¹H N M R (3 0 0 M H z , D ₂ O) 7.88 (d , J = 8.2 H z , 1 H) , 7.50 - 7.38 (m , 5 H) , 5.89 (d , J = 8.2 H z , 1 H) , 5.73 (d , J = 4.1 H z , 1 H) , 4.55 (m , 2 H) , 4.31 - 4.04 (m , 5 H)。³¹P N M R (1 6 2 M H z , D ₂ O) - 8.13 (d , J = 21.6 H z , 1 P) , - 10.86 (d , J = 21.7 H z , 1 P)。 10

【 0 2 0 1 】

案 例 5

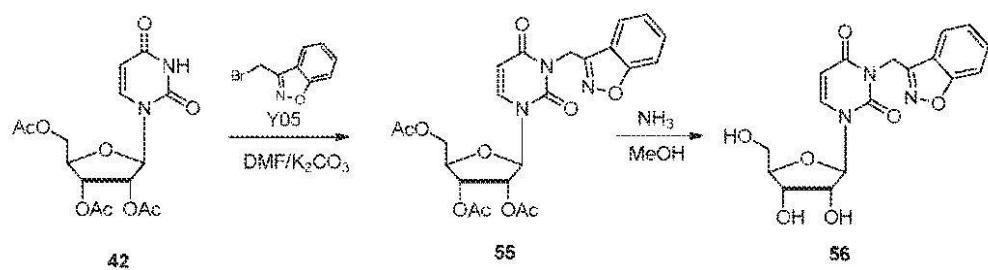
実験例 1 化合物 5 のトリエチルアミン塩およびナトリウム塩の調製

以下のスキーム 5 は、化合物 5 のトリエチルアミン (TEA) 塩およびナトリウム塩を調製するための一般的な合成経路を提供する。

【 0 2 0 2 】

【化 4 1】

スキーム 5



工程 1：化合物 5.5 の合成

実施例 1 の工程 1 に記載したのと同じ手順にしたがって、化合物 4-2 から化合物 5-5 を調製した。3.0 g の化合物 4-2 から 4.2 g の化合物 5-5 を得た。収率: 100%。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 3.7, 1.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.04 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 5.33 (m, 2H), 4.34 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.04 (s, 3H)。

[0 2 0 3]

工程 2：化合物 5, 6 の合成

実施例 1 の工程 2 に記載したのと同じ手順にしたがって、化合物 5-5 から化合物 5-6 を調製した。4.2 g の化合物 5-5 から 2.36 g の化合物 5-6 を得た。収率: 75.6 %

。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.76 - 7.61 (m, 4 H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.89 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 5.80 (m, 2 H), 5.38 - 5.42 (m, 3 H), 5.16 (m, 1 H), 3.85 - 4.04 (m, 2 H), 3.50 - 3.66 (m, 2 H)。

【0204】

工程3：化合物5のTEA塩の合成

実施例1の工程3に記載したのと同じ手順にしたがって、化合物5-6から化合物5のTEA塩を得た。收率：5%。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.42 - 7.35 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.12 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 5.90 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.80 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.27 - 4.00 (m, 6 H), 2.98 (q, J = 7.3 Hz, 7 H), 1.07 (t, J = 7.3 Hz, 10 H)。 10

【0205】

工程4：化合物5のナトリウム塩の合成

実施例1の工程4に記載したのと同じ手順にしたがって、化合物5のTEA塩から化合物5のナトリウム塩を得た。收率：99%。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O) 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.63 - 7.54 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 6.03 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.89 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 4.31 (m, 2 H), 4.15 (m, 3 H)。 ^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) -7.95 (d, J = 21.2 Hz, 1 P), -10.80 (d, J = 21.5 Hz, 1 P)。 20

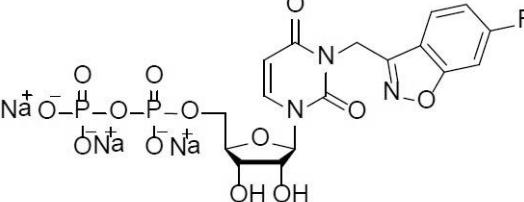
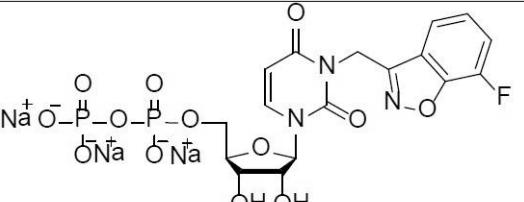
【0206】

化合物5を調製するのに使用したものと同様の合成手順にしたがって(上記スキーム5を参照されたい)、化合物4-4～4-9のナトリウム塩を調製した。これらのナトリウム塩の特性評価を以下の表1に要約する。

【0207】

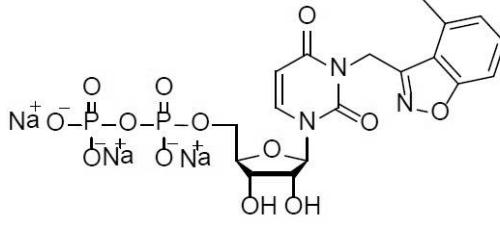
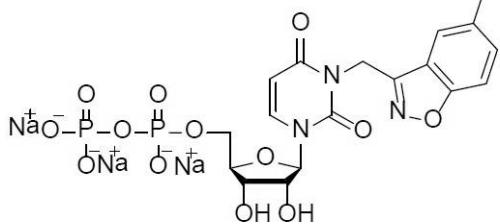
【表 1 - 1】

表 1 : 化合物 44 ~ 49 の特性評価

化合物	特性評価
 44	<p>白色の固体、収率: 3%</p> <p>¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.92 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7.51-7.52 (1H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.01-7.06 (1H, m), 5.98 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.88 (1H, d, <i>J</i> = 4 Hz), 5.38 (2H, s), 4.25-4.24 (2H, m), 4.16-4.11 (3H, m).</p> <p>³¹P NMR (400 MHz, D₂O): δ -10.78 (1P, d, <i>J</i> = 15.4 Hz), -11.36 (1P, d, <i>J</i> = 15.5 Hz).</p> <p>10</p>
 45	<p>白色の固体、収率: 3%</p> <p>¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.01 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7.58-7.56 (1H, m), 7.40-7.31 (2H, m), 6.04 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.90 (1H, s), 5.48 (1H, s), 4.37-4.30 (2H, m), 4.18-4.17 (3H, m).</p> <p>³¹P NMR (400 MHz, D₂O): δ -6.87 (1P, d, <i>J</i> = 16.1 Hz), -10.91 (1P, d, <i>J</i> = 16.7 Hz).</p> <p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>

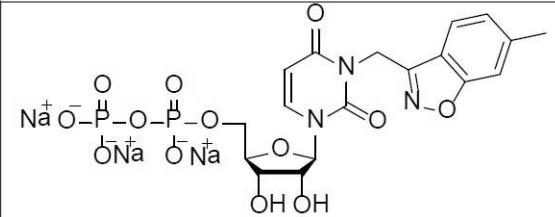
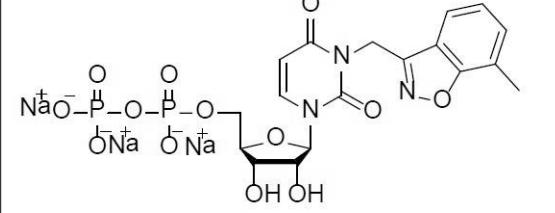
【0208】

【表 1 - 2】

 <p>46</p>	<p>白色の固体、収率: 4.6%</p> <p>¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.02 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7.48 (1H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.38 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.14 (1H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.05 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 5.90 (1H, s), 5.60 (1H, s), 4.34-4.31 (2H, m), 4.22-4.20 (3H, m).</p> <p>³¹P NMR (400 MHz, D₂O): δ -5.79 (1P, d, <i>J</i> = 14.2 Hz), -10.01 (1P, d, <i>J</i> = 13.7 Hz).</p>
 <p>47</p>	<p>白色の固体、収率: 5.3%</p> <p>¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.98 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7.44 (1H, s), 7.39 (1H, s), 6.01 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 5.86 (1H, d, <i>J</i> = 4.0 Hz), 5.37 (2H, s), 4.35-4.33 (1H, m), 4.28-4.26 (1H, m), 4.16-4.15 (3H, m).</p> <p>³¹P NMR (400 MHz, D₂O): δ -6.57 (1P, d, <i>J</i> = 16.7 Hz), -10.87 (1P, d, <i>J</i> = 16.7 Hz).</p>

【0209】

【表 1 - 3】

 48	<p>白色の固体、收率: 5.3%</p> <p>¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.96 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7.57 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7.35 (1H, s), 7.16 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 6.01 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 5.89 (1H, d, <i>J</i> = 4.0 Hz), 5.40 (2H, s), 4.30-4.26 (2H, m), 4.18-4.11 (3H, m), 2.40 (3H, s).</p> <p>³¹P NMR (400 MHz, D₂O): δ -10.35 (1P, d, <i>J</i> = 15.3 Hz), -11.32 (1P, d, <i>J</i> = 15.4 Hz).</p>	10
 49	<p>白色の固体、收率: 3%</p> <p>¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.97 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7.51 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7.35 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 6.03 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 5.91 (1H, d, <i>J</i> = 4.0 Hz), 5.41 (2H, s), 4.30-4.28 (2H, m), 4.21-4.12 (3H, m), 2.40 (3H, s).</p>	30
	<p>³¹P NMR (400 MHz, D₂O): δ -10.73 (1P, d, <i>J</i> = 15.3 Hz), -11.33 (1P, d, <i>J</i> = 15.1 Hz).</p>	40

実施例 6

in vitro および in vivo 研究用の材料および方法

P₂Y₆ 受容体の活性化蛍光 Ca²⁺ 標識 fluo-4 を用いて受容体誘導性の Ca²⁺ 变化を測定することによって、合成リガンドを P₂Y₂、P₂Y₄

または P_2Y_6 受容体のいずれかを発現する 1321N1ヒト星状細胞腫細胞株を 24 ウエルプレートに蒔いた。蒔いた 2 日後に蛍光分析測定を行い、リガンドの連続希釈物に対する細胞の反応を決定した。リガンド投与後の 3 時点の蛍光変化の累積から ACSF 対照の値を引いて正規化することによって、 P_2Y_6 媒介性の Ca^{2+} 蛍光変化を決定した。GraphPadにおいて、蛍光強度の変化をリガンド濃度に対応させてプロットした。非線形カーブフィッティングおよび S 字状用量反応分析を使用して、各リガンドの用量反応曲線および EC₅₀ を推測した。化合物 5 のナトリウム塩は、12nM の EC₅₀ を示した。 P_2Y_2 、 P_2Y_4 または P_2Y_6 受容体を発現する 3 種の 1321N1ヒト星状細胞腫細胞株において、その Ca^{2+} 動員効果を比較することによって、化合物 5 のナトリウム塩は、 P_2Y_6 受容体を選択的に活性化することが実証された。化合物 5 のナトリウム塩は、 P_2Y_6 受容体を発現する細胞に適用した場合のみ、 Ca^{2+} レベルを高めるのに有効であり、 P_2Y_2 、または P_2Y_4 受容体を発現する細胞では、有効ではなかった。化合物 5 のナトリウム塩が、 P_2Y_6 を発現する細胞において Ca^{2+} シグナルを高める能力は、 P_2Y_6 アンタゴニスト MRS2578 を追加することによって弱まった。 10

【0210】

PSAPPマウス

ヘテロ変異体 (K670N/M671L) APP (50% C57B6、50% SJL) トランスジェニックマウスをヘテロ変異体 (A246E) PS-1 (50% C57B6、50% SJL) トランスジェニックマウスを交配して、ヘテロ PSAPP トランスジェニックマウス (PS-1 / APP または PSAPP +/+ マウスとも称される) を作製した (これは、PS-1 A246E 導入遺伝子および APP K670N/M671L 導入遺伝子についてヘテロな動物を指す)。非トランスジェニック対照動物は、PSAPP トランスジェニック動物の繁殖で作製した同腹子 (PSAPP -/- マウスとも称される) であった。ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) によって、マウスの遺伝子型を決定した。6 ~ 7 月齢の雄性マウスおよび雌性マウスの両方を以下の実験に使用した。Tulsa Animal Care and Use Committee ならびに国家規制および国家政策にしたがって、すべての動物実験を実施した。 20

【0211】

二光子 in vivo イメージング研究

本研究では、イソフルランを使用して PSAPP マウスを麻酔し、表面の損傷を最小限に抑えるためにシン - スカル (thin-skull) 調製を使用した。メトキシ X 04 標識でアミロイド斑を可視化し、同じイメージング領域の再局在化を容易にするためにローダミンデキストランで血漿を標識した。励起 850 nm で二光子システム (Prairie Technologies) を使用して、スタック画像を得た。外部光電子増倍管 (525/70; DLCP 575; 607/45 nm) によって、発光を検出した。 30

【0212】

定位注射

動物を麻酔し、定位フレームで固定した。各注射では、以下の座標 : AP 0.2 mm、ML 1 mm、および DV 2.2 mm を使用して、1 μ l の 10 mM UDP または他の適切な化合物の人工脳脊髄液 (ACSF) (ビヒクルとして) を脳室内注射した。 40

【0213】

組織学および免疫組織化学

マウスを 4% パラホルムアルデヒドで経心臓的に灌流し、40 μ m の冠状切片を採取した。0.3% H₂O₂ で 10 分間、ブロッキング溶液で 2 時間、一次抗体 (ウサギ抗 1-42; ウサギ抗 1-40、Chemicon International 製およびウサギ抗 CD45) を含有するブロッキング溶液で 48 時間 (4°)、そして、ビオチン化抗体または蛍光標識抗体を含有するブロッキング溶液で 2 時間 (室温)、切片を連続してインキュベーションした。明視野顕微鏡または共焦点顕微鏡で切片を可視化し、Metamorph ソフトウェアを使用して光学密度を取得した。 50

【0214】

恐怖条件付け試験

1日目に、合図および軽度のフットショックからなる2ペアリングパラダイム(30秒間の音による条件付け刺激、80dB; 2秒間のショック刺激、0.5mA)を用いて、恐怖条件付け装置で合計7分間にわたって、動物を訓練した。文脈恐怖学習を評価するために、訓練24時間後に動物を訓練文脈に戻し、凍結拳動を5分間にわたってスコア化した。Motor Monitor (Hamilton Kinder)によって凍結拳動をモニタリングし、5秒毎にスコア化した。

【0215】

電気生理学および長期増強(LTP)記録

6月齢のPSAPPマウスから、海馬スライス(厚さ350mm)を調製した。ベースライン反応を10秒毎に取得し、入出力(I/O)曲線、ペアパルス変化およびLTPの測定に成功した。刺激強度は、得られる最大の30%の値を与えるレベルに設定した。高周波刺激(HFS、100Hzで100パルス、4回)によって、またはシータバースト刺激(TBS、5Hzで10バースト、15秒間隔で10回繰り返す)によって、LTPを誘導した。

【0216】

実施例7

P₂Y₆受容体の用量依存的活性化

蛍光Ca²⁺標識f1uo-4を用いて受容体誘導性のCa²⁺変化を測定することによって、合成リガンドをP₂Y₆受容体の活性化について試験した。結果を図10(A)～(K)に示す。P₂Y₂、P₂Y₄またはP₂Y₆受容体のいずれかを発現する1321N1ヒト星状細胞腫細胞株を24ウェルプレートに蒔いた。蒔いた2日後に蛍光分析測定を行い、リガンドの連続希釈物に対する細胞の反応を決定した。リガンド投与後の3時点の蛍光変化の累積からACSF対照の値を引いて正規化することによって、P₂Y₆媒介性のCa²⁺蛍光変化を決定した。GraphPadにおいて、蛍光強度の変化をリガンド濃度に対応させてプロットした。非線形カーブフィッティングおよびS字状用量反応分析を使用して、各リガンドの用量反応曲線およびEC₅₀を推測した。化合物5のナトリウム塩は、12nMのEC₅₀を示した。P₂Y₂、P₂Y₄またはP₂Y₆受容体を発現する3種の1321N1ヒト星状細胞腫細胞株において、そのCa²⁺動員効果を比較することによって、化合物5のナトリウム塩は、P₂Y₆受容体を選択的に活性化することが実証された。化合物5のナトリウム塩は、P₂Y₆受容体を発現する細胞に適用した場合のみ、Ca²⁺レベルを高めるのに有効であり、P₂Y₂、またはP₂Y₄受容体を発現する細胞では、有効ではなかった。化合物5のナトリウム塩が、P₂Y₆を発現する細胞においてCa²⁺シグナルを高める能力は、P₂Y₆アンタゴニストMRS2578を追加することによって弱まった。これらの実験により、化合物5はP₂Y₆アゴニストであることが実証された。

【0217】

実施例8

急性UDP投与は、PSAPPマウスにおいてplaquer断面積を減少させた

plaquer断面積に対するUDPの効果を評価するために、二光子顕微鏡法を使用して、生きているPSAPPマウスのバレル皮質におけるアミロイド斑を評価した。メトキシX04を全身投与することによって、アミロイド斑を染色した。イメージングの1日前に、PSAPPマウスにメトキシX04を注射して、アミロイド斑を標識した。イメージングの日に、同じイメージング領域の再配置を容易にするために、ローダミンデキストランで血漿を標識した。同じ画像ボリュームを確保するために、同じ開始点および終了点から画像を取得した。

【0218】

45個のプレーンを含有する蛍光スタックの最大値投影法で結果を示した。1日目におけるメトキシX04標識アミロイド斑および血管障害の代表的な画像を図1(A)～(C)に示す。イメージングした直後に、動物にACSFまたはUDPを脳室内(i.c.v)

10

20

30

40

50

.) 注射し、元に戻した。4日目に、1日目に研究した同じ領域についての第2期イメージングを動物に行った。結果を図1 (D) ~ (F) に示す。同様の血管障害パターン(白色の矢印によって示される)が、同じイメージング領域を示していた。

【0219】

全体的には、 UDP 投与後4日目に、 プラーク占有面積の減少が観察された。より高倍率の画像(図1 (C) および (F))では、その形態および血管に対する位置に基づいて、同じ高密度コアの プラーク(矢印によって示される)を特定することができる。高密度コアの プラークは、より強くメトキシ X 0 4 で標識されているが、 プラークサイズ(矢印によって示される)は、1日目の同じ プラークのサイズと比較して減少していることが観察された。これにより、急性 UDP 処置は、生きている動物において プラークサイズを減少させたことが示唆された。 プラーク数、 プラーク負荷、 および個々の プラークの断面サイズを定量することによって、この効果をさらに評価した。図2 (A) ~ (E) を参照されたい。定量分析により、急性 UDP 処置は、二光子顕微鏡法によって評価した場合に、バレル皮質における プラーク数の 12.6% の減少($P < 0.01$) および プラーク負荷の 17.2% の減少($P < 0.01$) をもたらしたことが示された。個々の特定した プラーク(2回目のイメージングセッションで検出されたもの)は、 UDP 処置後に断面積の 18.2% の減少($P < 0.01$) を示した。

【0220】

繰り返しイメージングした後、皮質および海馬における プラーク負荷(免疫染色された プラークが占める領域)を評価するために、脳を固定し、アミロイド 特異的抗体 1 - 4 0 および 1 - 4 2 を用いて死後免疫組織化学に供した。図3 (A) ~ (D) を参照されたい。 UDP 処置は、 1 - 4 0 抗体で染色することによって評価した場合に、皮質および海馬における プラーク負荷の 60% ($p < 0.05$) および 62% ($p < 0.01$) の減少をそれぞれもたらした。 1 - 4 2 抗体による染色の定量により、皮質および海馬における プラーク負荷の 48% ($P < 0.01$) および 47% ($P < 0.05$) の減少がそれぞれ示された。図4 (A) ~ (F) を参照されたい。 in vivo イメージングおよび死後染色の両方により、 PAPP マウスの脳における プラーク断面積の減少が示されたが、これは、 プラーク負荷が、試験した動物において急性 UDP (例えば、 P_2Y_6 アゴニスト) 投与後に減少したことと一致している。

【0221】

実施例 9

P_2Y_6 受容体の活性化は、 PAPP マウスにおいて プラーク断面積を減少させた 3 - フェナシル - UDP (PSB0474 とも称される) は、強力かつ選択的な P_2Y_6 受容体アゴニストである (EC₅₀ = 70 nM, > 500 倍選択的)。本研究では、 3 - フェナシル - UDP (PSB0474) を使用して、 P_2Y_6 受容体を in vivo で活性化した。 プラーク断面積に対するこの活性化の効果も評価した。

【0222】

腹腔内注射によって 2、4 および 6 日間連続して、 PSB0474 を PAPP マウスに全身投与した。ある群では、評価前および 6 日間連続投与後に、処置を 2 週間中止した (6 + 2 週間群)。次いで、脳を固定し、アミロイド 特異的抗体： 1 - 4 0 および 1 - 4 2 で免疫染色することによって、 プラーク負荷を評価した。上述の注射スケジュールにしたがって PSB0474 を注射した動物の皮質および海馬における プラーク負荷の代表的な画像を図5 (A) ~ (D) に示す。定量データにより、 4 および 6 日間連続の PSB0474 投与は、皮質および海馬の両方における 1 - 4 0 の免疫反応性を有意に減少させたことが示された (図6 (A) および 6 (B))。一方、 PSB0474 投与を 6 日間連続処置後に 2 週間中止した場合 (6 + 2 週間群と表示される)、 1 - 4 0 染色は、 ビヒクル対照として生理食塩水で処置したマウスで観察されたよりも低いレベルではあるが、リバウンドした；図6 A および 6 B は、 1 - 4 0 抗体で染色することによって評価した場合に、 3 - フェナシル - UDP で 2、4、または 6 日間連続して処置した後の PAPP マウスでは、皮質および海馬における プラーク負荷(%) がそれぞれ減少してい

10

20

30

40

50

ることを示す。図 6 C ~ 6 F は、異なる投与量の P S B 0 4 7 4 を投与した後に得られたデータを示す。P S B 0 4 7 4 の用量を 1 0 0 0 倍増加しても、動物に対する有害効果が引き起こされなかったことに注目することが重要であり、これは、P 2 Y 6 受容体アゴニストには幅広い治療域があることを示唆している。しかしながら、より高用量の 1 m g / k g では、本発明者らは、有効性エンドポイントの効果が小さくなることを観察したところ、これは恐らく、受容体占有の増強が、P 2 Y 6 受容体をいくらか脱感作 / インターナリゼーションすることにつながったためである。この結果は、P 2 Y 6 の活性化が、P S A P P マウスの皮質および海馬の両方において、ブラーク負荷を有意に弱めたことを示している。

【 0 2 2 3 】

実施例 1 0

急性 U D P 投与は、P S A P P マウスにおいて認知機能および海馬 L T P を改善したアミロイド ペプチドは、シナプス伝達に有毒であると報告されており、アミロイドタンパク質の蓄積は、A D の動物モデルおよび A D 患者の両方で認知障害に関連している。加えて、アミロイドタンパク質の蓄積は、認知障害に関連する他の症状、例えばダウントン症候群で観察されている。したがって、本発明者らは、観察されたブラーク断面積の減少が、A D 患者で典型的に観察される認知記憶障害、例えば認知障害、記憶障害および長期増強 (L T P) の障害の回復にもつながるかを P S A P P マウスで調査した。

【 0 2 2 4 】

本研究では、P S A P P マウス用の簡易認知アッセイとして、恐怖条件付け連合学習パラダイムを使用した。本研究により、本発明者らは、1 日訓練した後 2 4 時間以内に文脈合図恐怖学習試験を行って認知機能を調べることができた。文脈恐怖学習は、A D における認知低下部位として関係している脳領域：海馬に依存する。恐怖条件付けのための 2 組の C S - U S の 2 4 時間後に、文脈合図恐怖学習試験を行った。過去の研究では、P S A P P 動物は、恐怖条件付けのための 2 組の条件付け刺激の後に、選択的海馬依存性の連合学習障害を有するようであると報告されている。

【 0 2 2 5 】

本研究では、A C S F で処置した P S A P P マウスは、5 分間の試験時間中に、過去の研究 (D i n e l e y ら、2 0 0 2) で報告されたレベルと同様の低い凍結拳動を示したことが見出された (図 7 (A))。U D P 処置後、P S A P P マウスは、最初の 4 分間では凍結拳動の増加を示したが、最後の段階では示さなかった。総凍結率の分析 (図 7 (B) および 7 (C)) により、急性 U D P で処置した P S A P P マウスは、A C S F で処置した動物 (1 8 % ± 3 %) と比較して有意に高い凍結拳動 (4 9 % ± 5 %) を示したことが示された。このデータにより、急性 U D P 処置は、P S A P P マウスにおいて、文脈恐怖学習障害を回復したことが示唆された。

【 0 2 2 6 】

恐怖条件付け試験では、マウスは、2 4 時間前に受けた嫌悪ショックの適用の記憶を有する場合に凍結拳動を示す。マウスは、適切な環境に置かれると、さらなるショックを受けると予想するので、「凍結」してそれらの環境を探索しない。したがって、それらが凍結を示す時間割合が大きくなることは、それらの過去の経験の記憶が良好であり、したがって記憶の改善を示す。これは、未処置マウスで観察された認知障害の軽減を表す。

【 0 2 2 7 】

積み重ねられた証拠により、自然に分泌されたかまたはアルツハイマー脳から単離されたアミロイドペプチドは、シナプス可塑性、特に海馬長期増強を障害することが示されている (W a l s h ら、2 0 0 2)。したがって、本発明者らは、P A S P P マウスにおいて L T P の記録をさらに実施し、P 2 Y 6 受容体媒介性ブラーククリアランスがシナプス可塑性に影響を与えるかを調査した。本研究では、高周波刺激 (H F S 、1 0 0 H z で 1 0 0 パルス、2 0 秒間隔で 4 回) を用いて、高齢 P S A P P マウスの海馬 C A 1 領域において L T P を誘導することに成功した。最初に、P S A P P マウスでは、C A 1 領域内のシェファー側枝シナプスの L T P は、同腹子と比較して低下したことが観察された (図 8)

10

20

30

40

50

(A)。この結果により、Aのシナプス毒性についての過去の報告が裏付けられた。急性UDP処置は、PSAPPマウスにおけるこのLTP障害を回復し、LTPは、ACSFを注射したマウスと比較して有意に増加した(図8(B))。最後15分間の増強作用の分析により、UDPで処置したPSAPPマウスでは、興奮性シナプス後場電位(fEPSP)が有意に増加していることが示され、これは、PSAPP同腹子のレベルと同程度である(図8(C))。これらのデータは、 P_2Y_6 の活性化が、PSAPPマウスにおいてLTP障害を回復するという結論を支持しており、これは、 P_2Y_6 受容体によって媒介される認知力の改善と一致している。

【0228】

実施例11

PSB0474の慢性注射による P_2Y_6 受容体の活性化は、PSAPPマウスの認知機能を改善した

急性UDP処置と同様に、 P_2Y_6 アゴニスト3-フェナシル-UDP(PSB0474)の慢性注射は、PSAPPマウスの文脈試験において総凍結率を増加させた(図9(A)~(C))。本研究では、PSB0474を2つの異なる用量で投与したところ、これらの両方が、PSAPPマウスにおいて認知機能を改善する有益な効果を示した。

【0229】

実施例12

化合物5による P_2Y_6 受容体の活性化は、PSAPPマウスの認知機能を改善し、PSAPPマウスのplaques断面積を減少させた

本研究では、化合物5を、6~7月齢のPSAPPおよびWTマウスに、2つの異なる用量(すなわち、1 μ g/kgまたは1mg/kgの化合物5(1%DMSO/PBS中))で、7日間連続して毎日腹腔内注射した。急性UDPまたはPSB0474処置後に観察された結果と一致して、化合物5による処置は、PSAPPマウスの文脈試験において総凍結率を増加させた(図11)。図11は、ビヒクル対照または化合物5による処置後の、恐怖条件付け研究におけるPAPPマウスの凍結拳動(凍結%)を示す。図11は、ビヒクル対照で処置したPSAPPマウスの文脈恐怖条件付け試験を使用した実験結果を示す(グラフ中央の黒色のバー)。これらのマウスは、年齢適合野生型動物(白色のバー)と比較して有意に低下した凍結率を示した;これは、PSAPPマウスにおける記憶障害および認知障害を示す。試験前に化合物5を投与すると、凍結拳動(グラフ右側の斜線のバー)が、対照処置と比較して有意に改善された。実際、認知機能および記憶を示すこの拳動は、野生型動物で観察されたものと同等のレベルに回復した。この結果は、化合物5が、記憶および/または学習を改善することなどによって、これらのマウスにおいて認知機能を改善した(認知障害を軽減した)という結論と一致している。

【0230】

化合物5による処置はまた、PSAPPマウスの皮質および海馬におけるplaques断面積を減少させることが見出された(図12(A)~(C))。図12は、アミロイド特異的抗体1-42を使用してアッセイした場合の、化合物5またはビヒクル対照による処置後のPSAPPマウスの皮質(Cx)および海馬(Hp)におけるplaques負荷を示す。図12Aは、化合物5による処置後の皮質におけるA plaques負荷(%)が、ビヒクル対照と比較して実質的に減少していることを示す。図12Bは、化合物5による処置後の海馬におけるA plaques負荷(%)が、ビヒクル対照と比較して実質的に減少していることを示す。図12Cは、化合物5またはビヒクル対照による処置後のPSAPPマウスの皮質および海馬におけるplaques負荷の死後免疫組織化学分析を示す。アミロイド特異的抗体1-42を分析に使用した。

【0231】

plaques負荷を示すこれらのグラフを作成するために、マウスを安樂死させ、脳切片を切断し、A42に対する抗体を使用して、A plaquesを明らかにした。画像をデジタル取得し、plaquesがバックグラウンドから離れるように、アルゴリズムを画像に閾値適用した。次いで、plaquesが占める視野面積率(%)をアルゴリズムによって計算した。

10

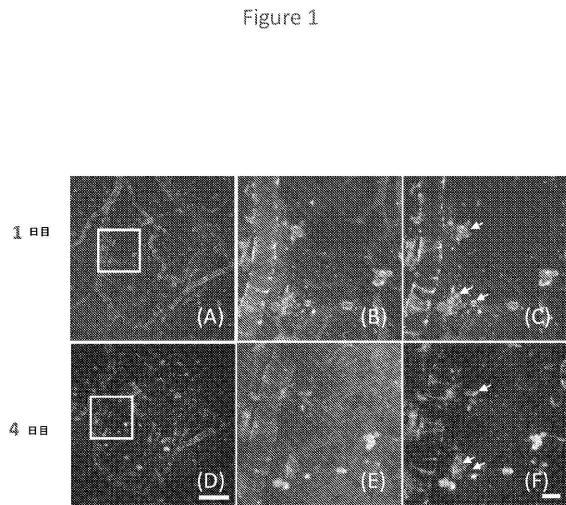
20

30

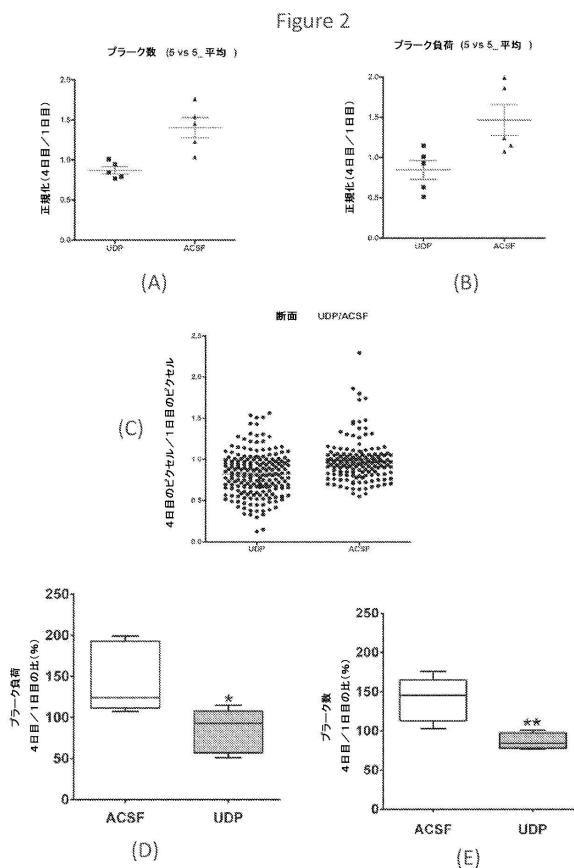
40

50

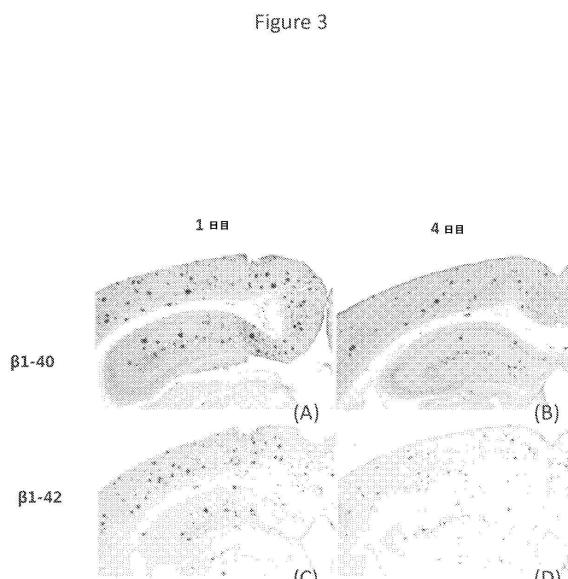
【図1】



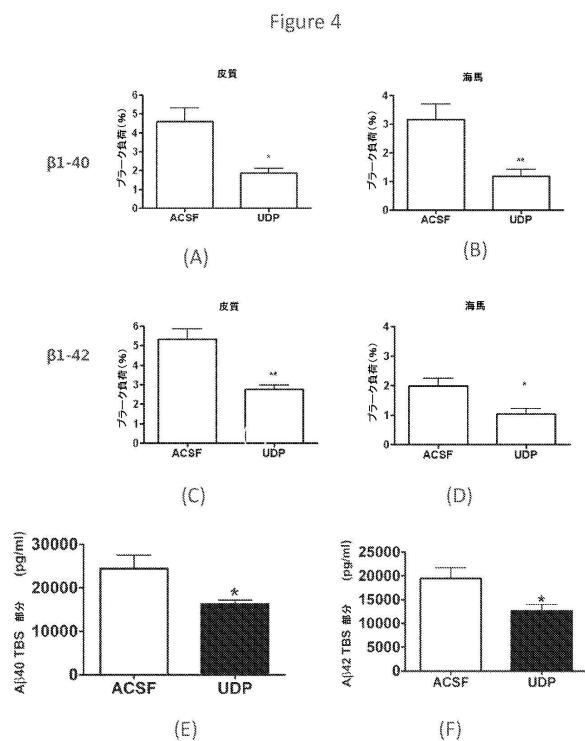
【図2】



【図3】

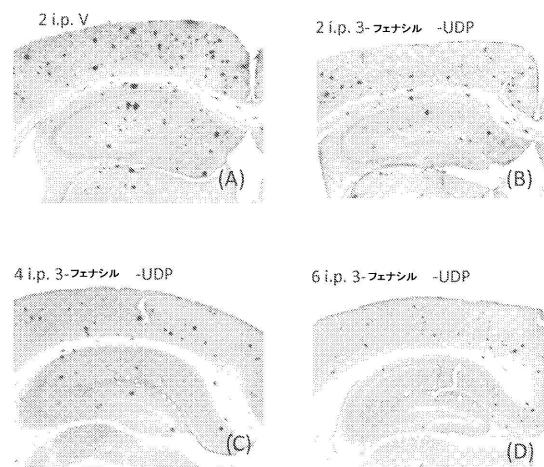


【図4】



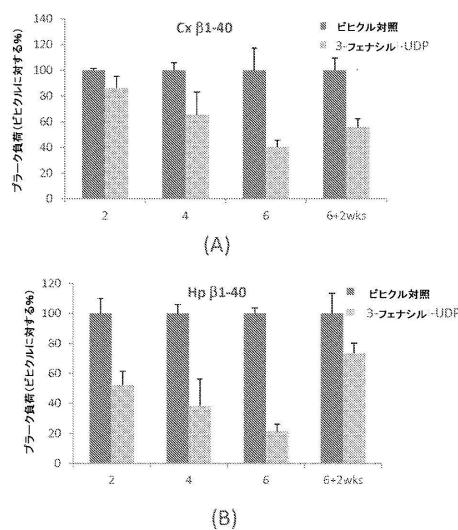
【図5】

Figure 5



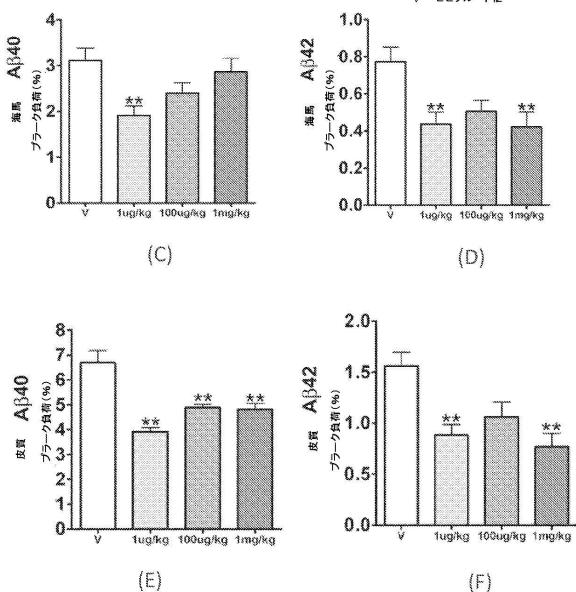
【図6-1】

Figure 6



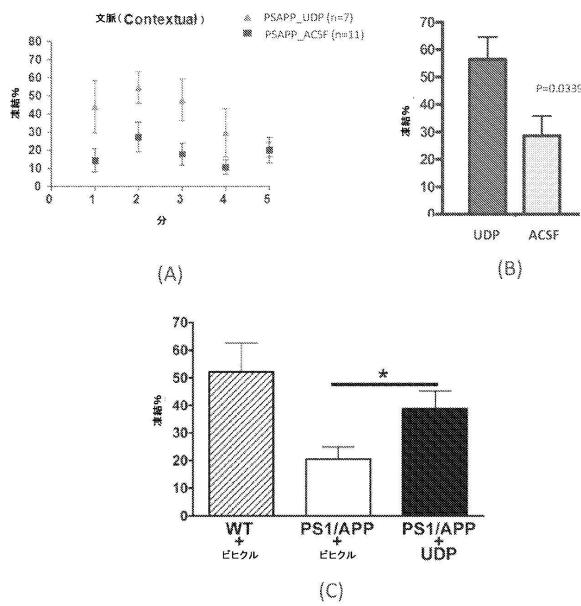
【図6-2】

Figure 6 (続き)



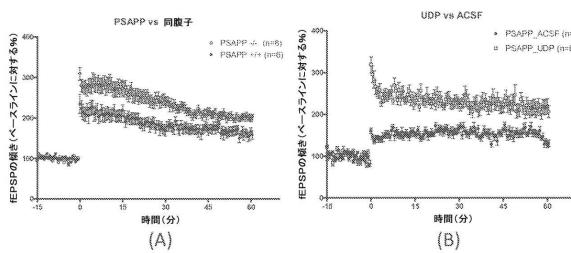
【図7】

Figure 7



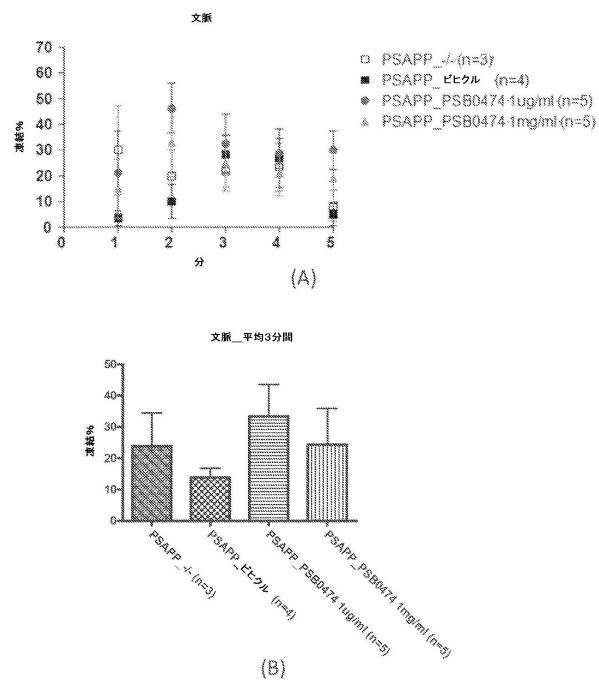
【図8】

Figure 8



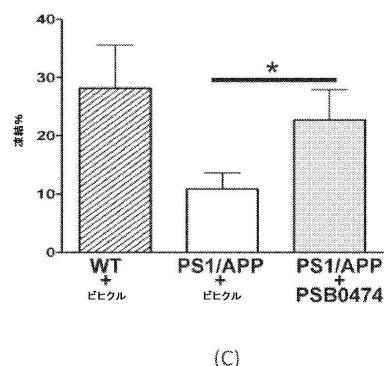
【図9-1】

Figure 9



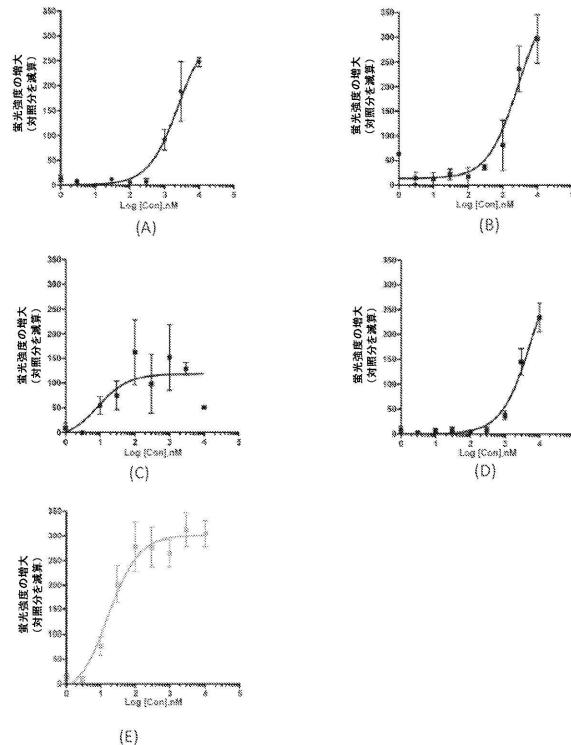
【図9-2】

Figure 9 (続き)



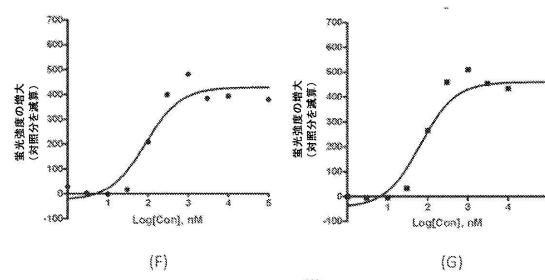
【図10-1】

Figure 10



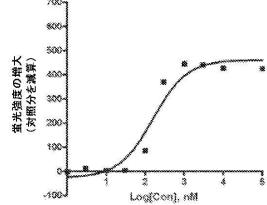
【図 10 - 2】

Figure 10 (続き)



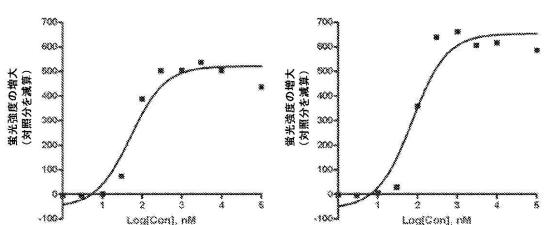
(F)

(G)



(H)

(I)

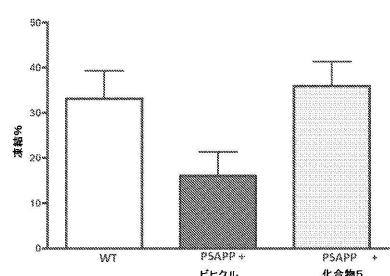


(J)

(K)

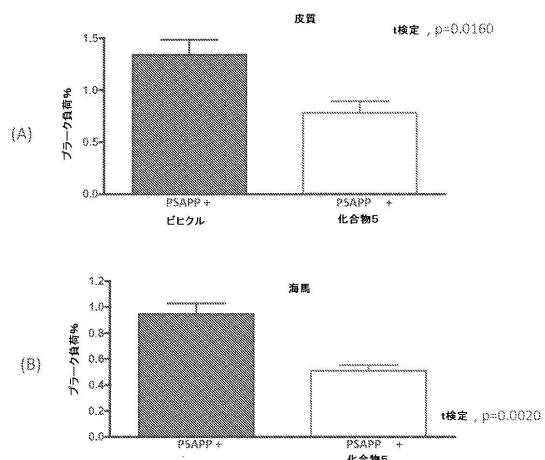
【図 11】

Figure 11

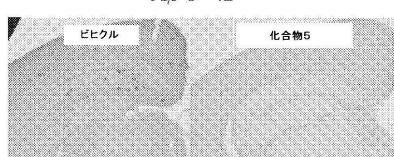


【図 12】

Figure 12



(C)

A β 1-42

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 H 19/067 (2006.01)	C 0 7 H 19/067

(72)発明者 リー, ジンボ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 1 0 , アンドーバー, オーチャード クロッシン
 グ 1 0

(72)発明者 ドン, ジンフィ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 8 , モールデン, マウンテン アベニュー 1
 8 0 , ユニット 2 4

(72)発明者 モス, スティーブン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 0 3 0 , ドーバー, ラリー ロード 1 0

(72)発明者 レビジャ - サンチェス, ラケル
 スペイン国 レオン, 6ア, ラ グランハ 9

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 J. Med. Chem. , 2 0 1 0 年, 5 3 , 4 4 8 8 - 4 5 0 1
 J. Med. Chem. , 2 0 0 6 年, 4 9 , 7 0 7 6 - 7 0 8 7
 J. Med. Chem. , 2 0 1 1 年, 5 4 , 2 8 7 8 - 2 8 9 0
 Nuc. Acids Res. , 2 0 1 1 年, 3 9 , e 3 9

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 H 1 9 / 0 6 7 ~ 1 0
 A 6 1 K 3 1 / 7 0 7 2
 A 6 1 P 9 / 0 0
 A 6 1 P 2 5 / 0 4 ~ 2 8
 A 6 1 P 4 3 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)