

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成28年3月31日 (2016.3.31)

【公表番号】特表2014-524482(P2014-524482A)

【公表日】平成26年9月22日 (2014.9.22)

【年通号数】公開・登録公報2014-051

【出願番号】特願2014-527356(P2014-527356)

【国際特許分類】

C 0 7 C 217/62 (2006.01)

A 6 1 K 31/137 (2006.01)

C 0 7 D 209/44 (2006.01)

C 0 7 D 211/14 (2006.01)

C 0 7 D 295/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/4035 (2006.01)

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 C 211/29 (2006.01)

C 0 7 C 211/27 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 217/62

A 6 1 K 31/137

C 0 7 D 209/44 C S P

C 0 7 D 211/14

C 0 7 D 295/06 A

A 6 1 K 31/4035

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/495

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 C 211/29

C 0 7 C 211/27

【手続補正書】

【提出日】平成28年2月12日 (2016.2.12)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

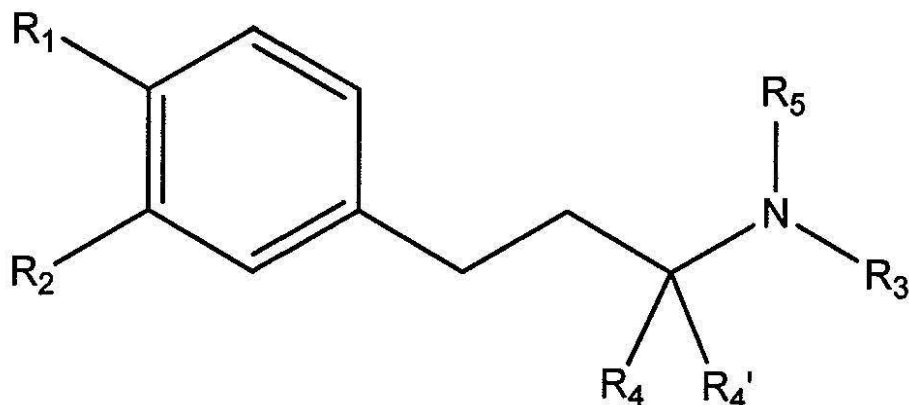
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩：

【化 1】

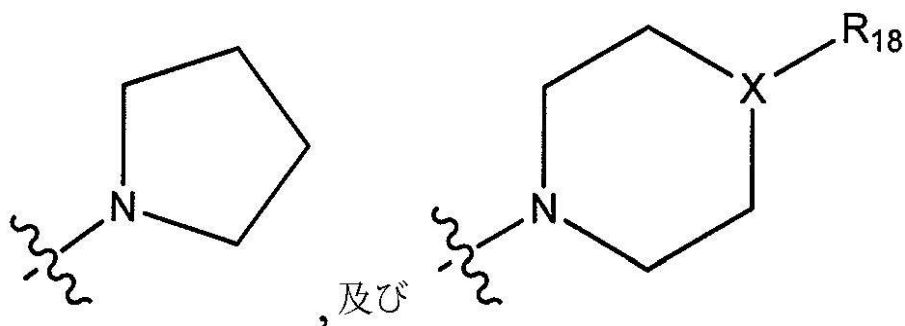
**I**

〔式中、

R_1 及び R_2 は、H、OH、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $(R_{16})(R_{17})N-C_{1-4}$ アルキレン-O- からそれぞれ独立に選択されるか、又は R_1 と R_2 が相互に連結して -O- C_{1-2} メチレン-O- 基を形成し、ここで、

R_{16} 及び R_{17} はそれぞれ独立に C_{1-4} アルキル又はベンジルであるか、又は R_{16} 及び R_{17} が一緒に窒素とともに以下の式から選択される環を形成し、

【化 2】



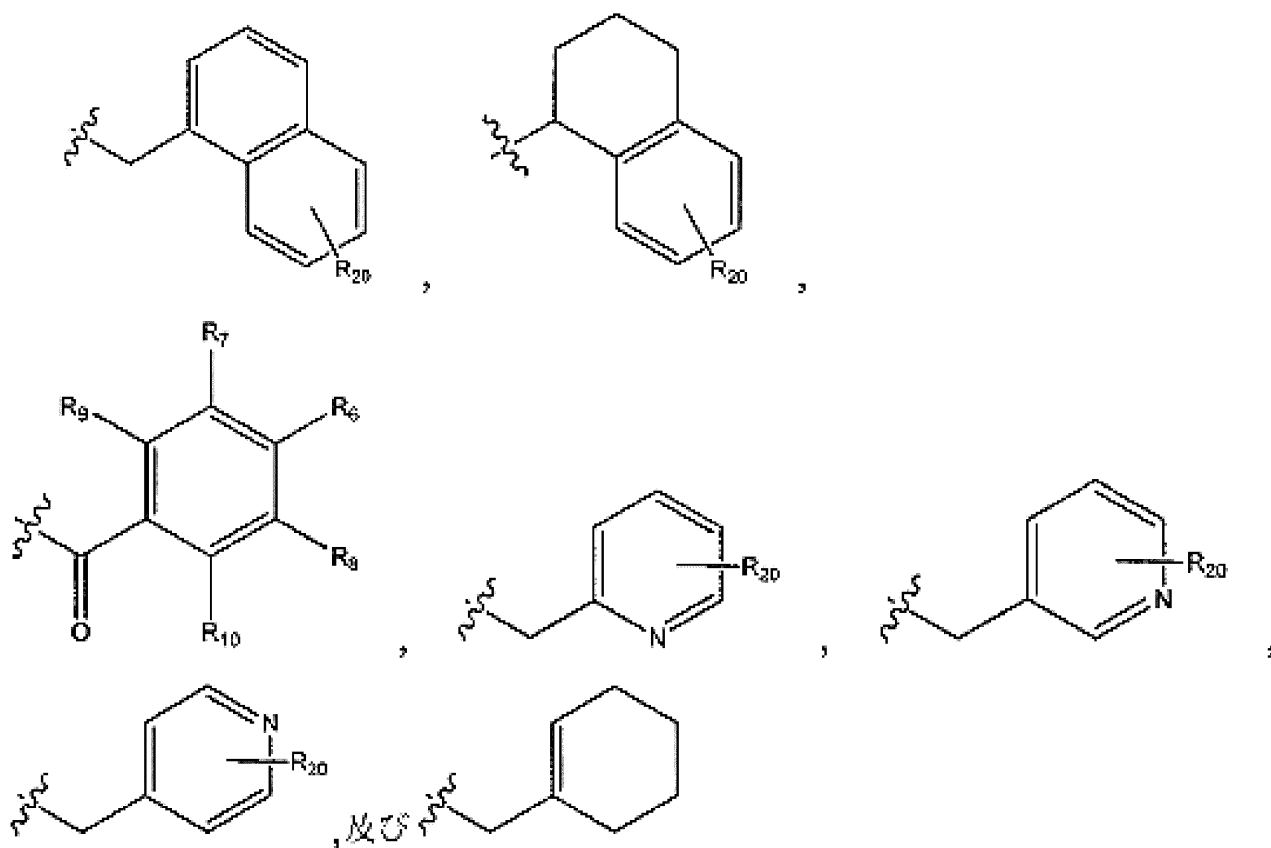
〔式中、

X は N 又は O であり、 R_{18} は H 又は非置換フェニルである。〕

ここで、 R_1 が H である場合、 R_2 は OH、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $(R_{16})(R_{17})N-C_{1-4}$ アルキレン-O- から選択され、 R_2 が H である場合、 R_1 は OH、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $(R_{16})(R_{17})N-C_{1-4}$ アルキレン-O- から選択され、

R_3 は以下の式から選択され、

【化 3】



R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、及び R_{10} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び $S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{20} はHであり、

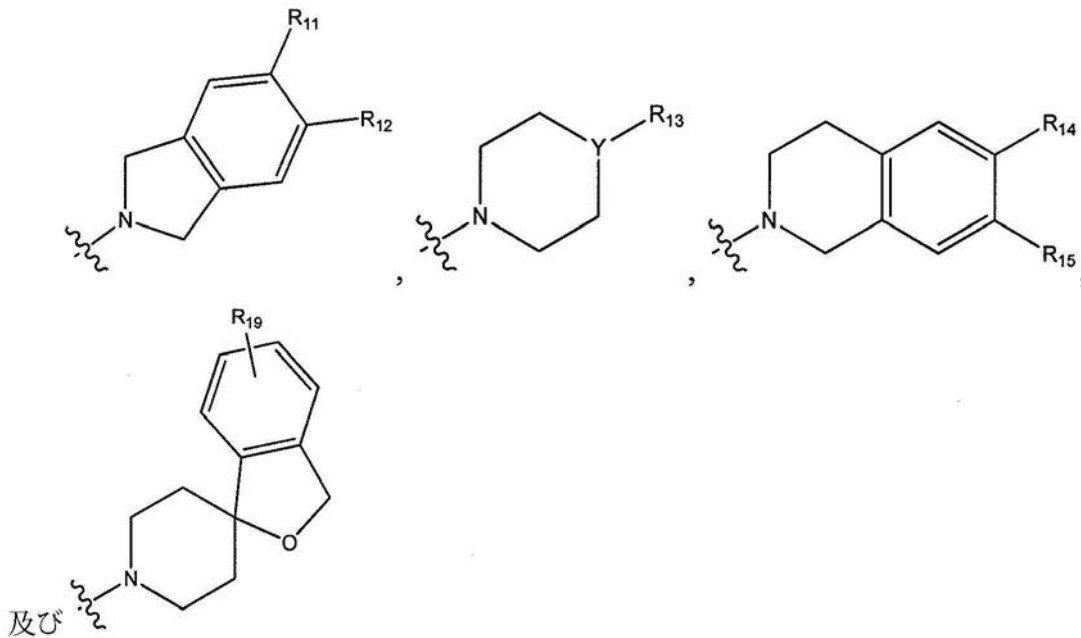
R_4 は C_{1-6} アルキルであり、

R_4 はH又は C_{1-6} アルキルであり、

R_5 は、H、 C_{1-6} アルキル、及び $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、又は $C(O)(C_{1-4}$ ハロアルキル)であるか、又は、

R_3 及び R_5 は窒素とともに以下の式から選択される環を形成し、

【化 4】



式中、

R_{11} 及び R_{12} は H、ハロ、及び C_{1-6} ハロアルキルからそれぞれ独立に選択され、

Y は CH 又は N であり、

R_{13} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、非置換フェニル又は C_{1-6} ハロアルキルで置換したフェニル、又は非置換ベンジルであり、

R_{14} 及び R_{15} は H 及びハロからそれぞれ独立に選択され、

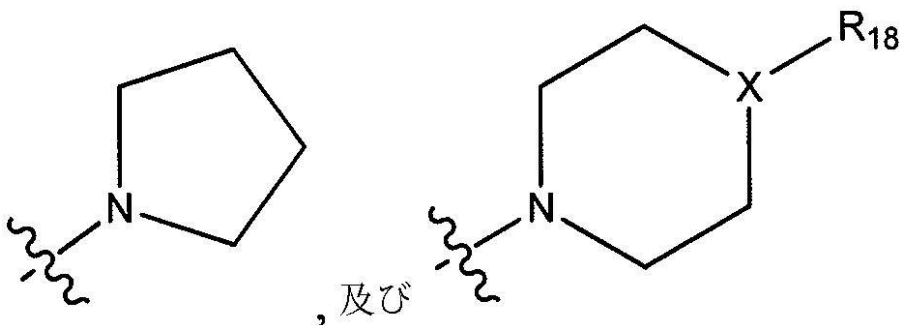
R_{19} は H である。】。

【請求項 2】

R_1 及び R_2 が H、OH、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $(R_{16})(R_{17})N-C_{1-4}$ アルキレン-O- からそれぞれ独立に選択されるか、又は R_1 及び R_2 が相互に連結されて、-O- C_{1-2} メチレン-O-基を形成し、ここで、

R_{16} 及び R_{17} がそれぞれ独立に C_{1-4} アルキル又はベンジルであるか、又は R_{16} 及び R_{17} が窒素とともに以下の式から選択される環を形成し、

【化 5】



〔式中、

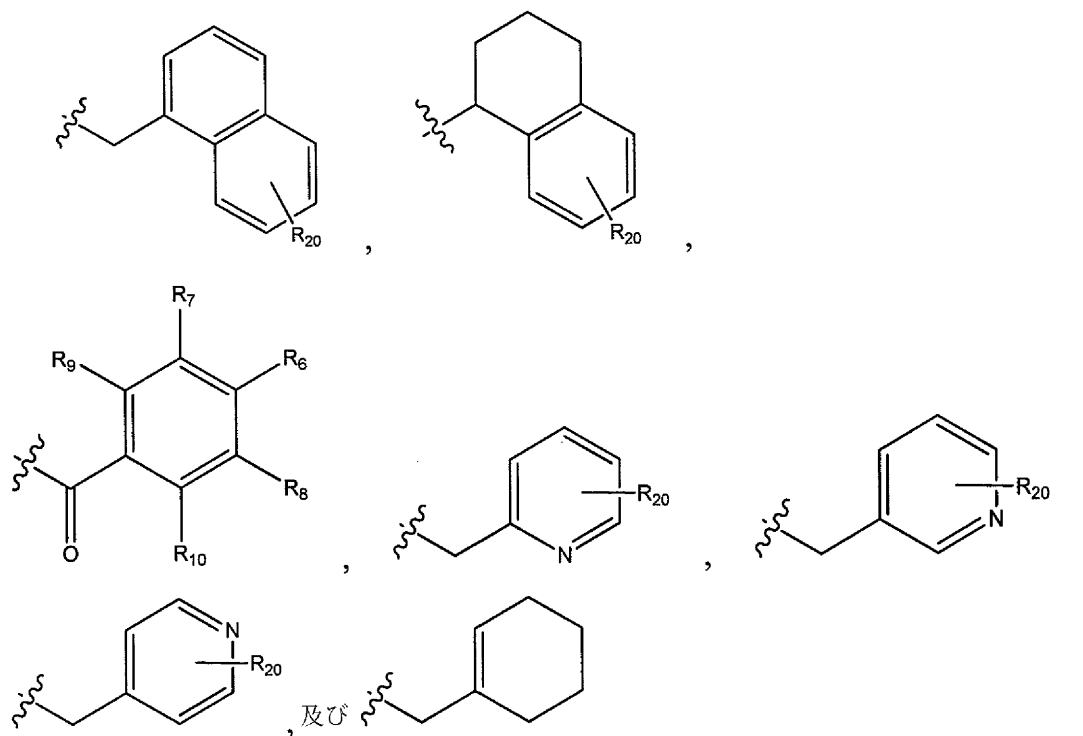
X が N 又は O であり、 R_{18} が存在しないか、又は H 又は非置換フェニルである。〕

ここで、 R_1 が H である場合、 R_2 は OH、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $(R_{16})(R_{17})N-C_{1-4}$ アルキレン-O- から選択され、 R_2 が H である場合、 R_1 は OH、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6}

R_6 ハロアルキル、 $C_1 - 6$ ハロアルコキシ、 $(R_{16})(R_{17})N - C_1 - 4$ アルキレン - $O -$ から選択され、

R_3 が以下の式から選択され、

【化 6】



〔式中、

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は H、ハロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、及び $S(O)_2 - C_1 - 6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{20} が H である。〕、

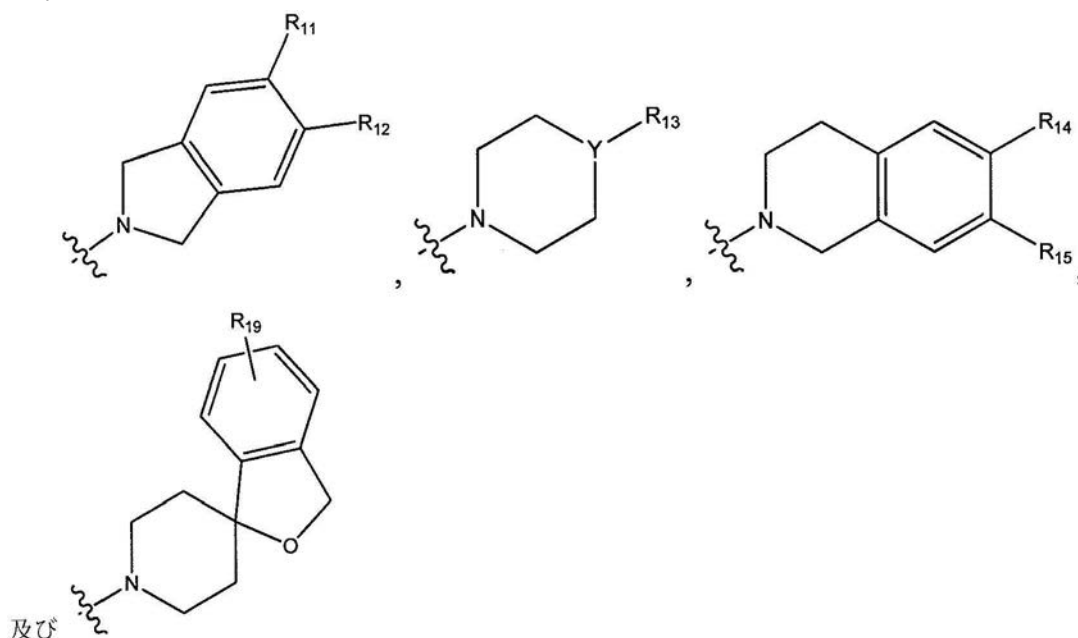
R_4 が $C_1 - 6$ アルキルであり、

$R_{4'}$ が H 又は $C_1 - 6$ アルキルであり、及び

R_5 が H、 $C_1 - 6$ アルキル、及び $C(O)O(C_1 - 4$ アルキル)、 $C(O)(C_1 - 4$ アルキル)、又は $C(O)(C_1 - 4$ ハロアルキル)であるか、又は

R_1 及び R_5 が窒素とともに以下の式から選択される環を形成し、

【化 7】



〔式中、

R_{11} 及び R_{12} は H、ハロ、及び C_{1-6} ハロアルキルからそれぞれ独立に選択され、

Y が CH 又は N であり、

R_{13} が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、非置換フェニル又は C_{1-6} ハロアルキルで置換したフェニル、又は非置換ベンジルであり、

R_{14} 及び R_{15} が H 及びハロからそれぞれ独立に選択され、

R_{19} が H である。〕、及び

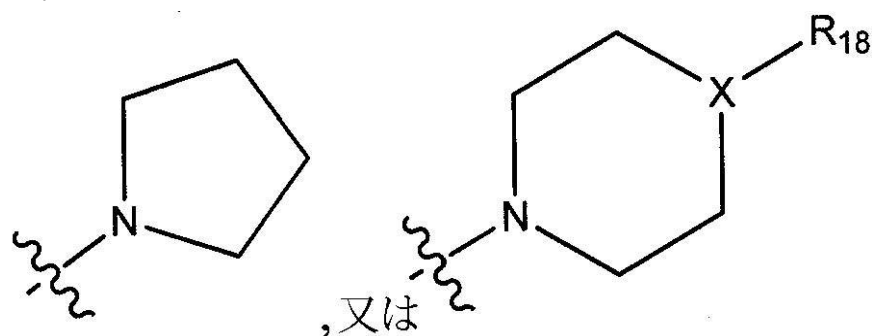
その薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 が OH、OMe、F、Cl、 CF_3 、 $(R_{16})(R_{17})N$ -エチレン-O-から選択され、ここで、

R_{16} 及び R_{17} がそれぞれメチル、イソプロピル、 n -ブチル又はベンジルであるか、又は R_{16} 及び R_{17} が窒素とともに以下の式から選択される環を形成し、

【化 8】



〔式中、

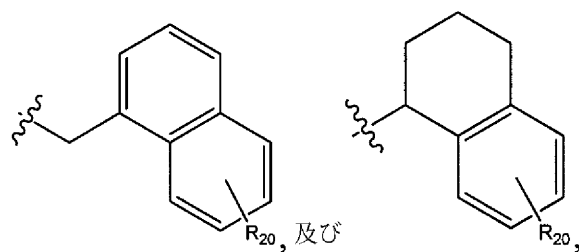
X が N 又は O であり、 R_{18} が存在しないか、又は非置換フェニルである。〕、

R_2 が H、Cl、F、 CF_3 、OMe、又は OCF_3 であり、

R_1 及び R_2 が相互に連結されて、 $-O-C_{1-2}$ メチレン-O-基を形成し、

R_3 が以下の式から選択され、

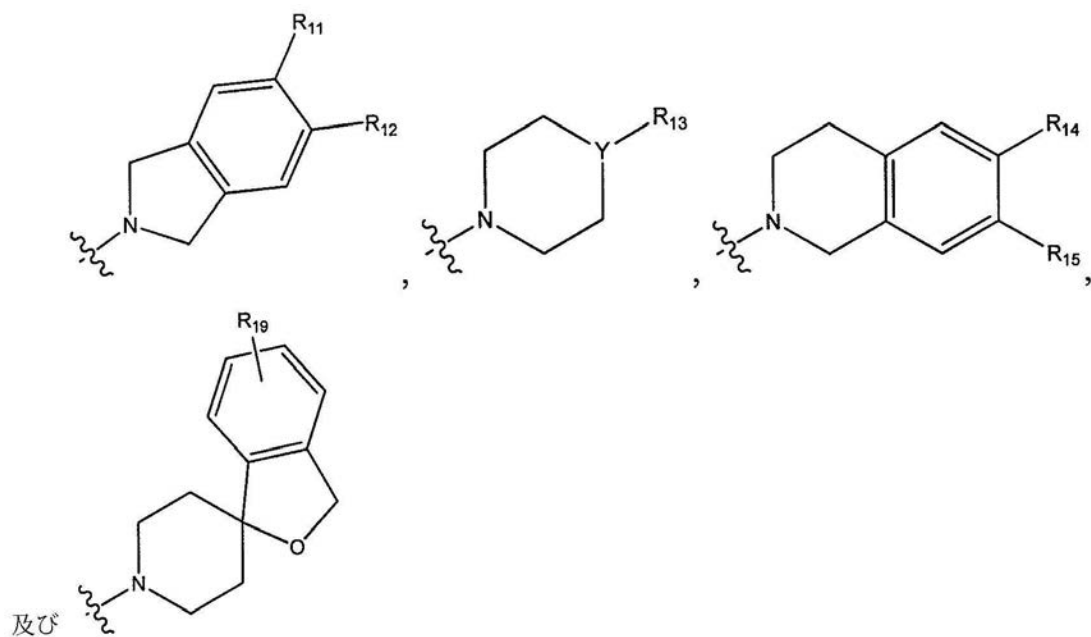
【化 9】



〔式中、

 R_{20} が H である。〕、 R_4 が Me であり、 $R_{4'}$ が H 又は Me であり、 R_5 が H であるか、又は R_3 及び R_5 が窒素とともに以下の式から選択される環を形成し、

【化 10】



〔式中、

 R_{11} 及び R_{12} が H、Cl、及び CF_3 からそれぞれ独立に選択され、

Y が CH 又は N であり、

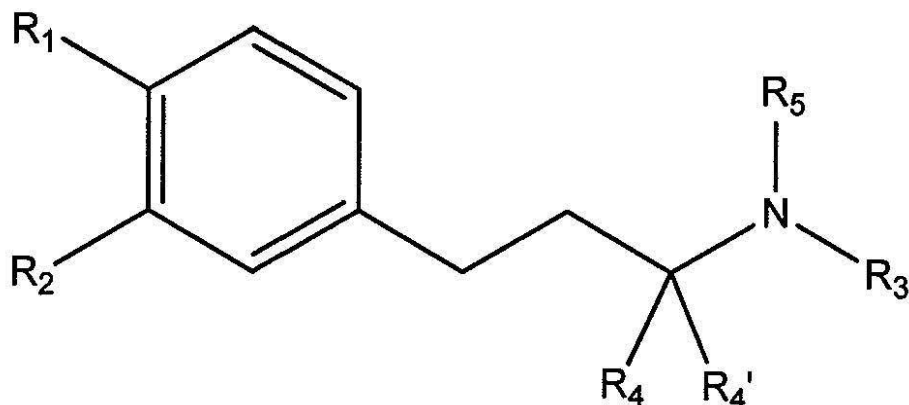
 R_{13} が H、Me、シクロヘキシル、非置換フェニル又は CF_3 で置換したフェニル、又は非置換ベンジルであり、 R_{14} 及び R_{15} が H 及び Cl からそれぞれ独立に選択され、 R_{19} が H である。〕、及び

その薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩：

【化 1 1】

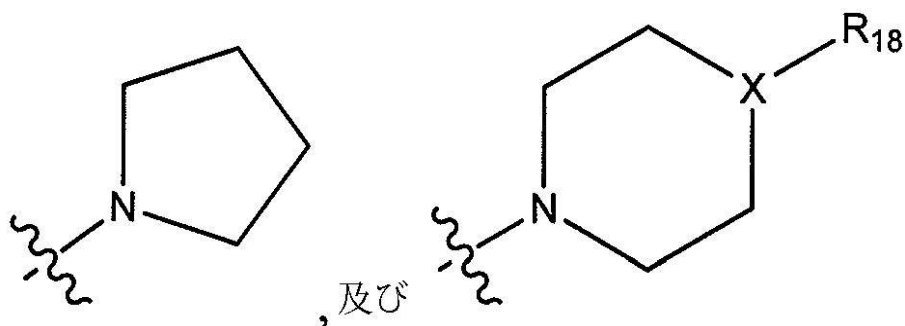
**I**

〔式中、

R_1 及び R_2 は、H、OH、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $(R_{16})(R_{17})N-C_{1-4}$ アルキレン-O- からそれぞれ独立に選択されるか、又は R_1 と R_2 が相互に連結して -O- C_{1-2} メチレン-O- 基を形成し、ここで、

R_{16} 及び R_{17} はそれぞれ独立に C_{1-4} アルキル又はベンジルであるか、又は R_{16} 及び R_{17} が一緒に窒素とともに以下の式から選択される環を形成し、

【化 1 2】



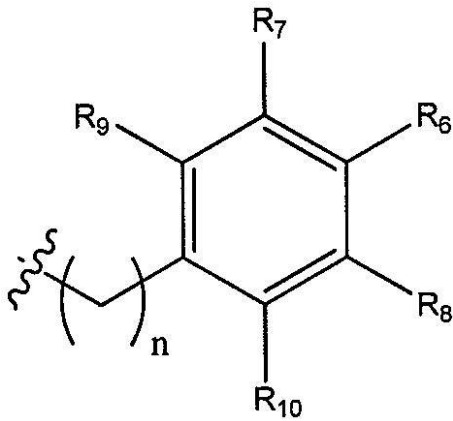
〔式中、

X は N 又は O であり、 R_{18} は H 又は非置換フェニルである。〕

ここで、 R_1 が H である場合、 R_2 は OH、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $(R_{16})(R_{17})N-C_{1-4}$ アルキレン-O- から選択され、 R_2 が H である場合、 R_1 は OH、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $(R_{16})(R_{17})N-C_{1-4}$ アルキレン-O- から選択され、

R_3 が以下の式から選択され、

【化 1 3】



〔式中、

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び $S(O)_2 - C_{1-6}$ アルキルからそれぞれ独立に選択され、

n が 1 ~ 4 である。〕、

R_4 が C_{1-6} アルキルであり、

$R_{4'}$ が H 又は C_{1-6} アルキルであり、及び

R_5 が H、 C_{1-6} アルキル、及び $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、又は $C(O)(C_{1-4}$ ハロアルキル)である

〔但し、 n が 1 であり、 R_1 が OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシである場合、 R_2 は C_{1-6} ハロアルキル、 $(R_{16})(R_{17})N - C_{1-4}$ アルキレン - O - であり、 R_2 が OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシである場合、 R_1 は C_{1-6} ハロアルキル、 $(R_{16})(R_{17})N - C_{1-4}$ アルキレン - O - である。〕。

【請求項 5】

$n = 1$ である、請求項 4 記載の化合物。

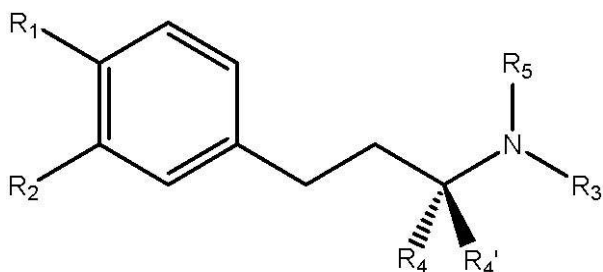
【請求項 6】

$n = 2 \sim 4$ である、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 7】

式 I a の化合物又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1、4 ~ 6 のいずれか記載の化合物：

【化 1 4】



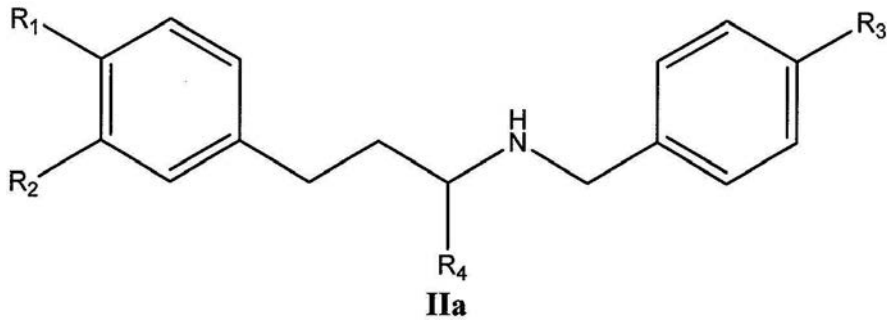
Ia

〔式中、 $R_{4'}$ が H である。〕。

【請求項 8】

式 I I a の化合物又はその薬学的に許容可能な塩：

【化 1 5】



〔式中、

R_1 がハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、又はOHであり、

R_2 がH、ハロ又は C_{1-6} ハロアルキルであるか、又は R_1 及び R_2 が相互に連結されて - O - メチレン - O - 基を形成し、

R_3 が C_{1-6} ハロアルキルであり、

R_4 が C_{1-6} アルキルである。〕。

【請求項 9】

R_1 がCl、F、 CF_3 、又はOHであり、

R_2 がH、Cl、F、 CF_3 であるか、又は R_1 及び R_2 が相互に連結されて - O - エチレン - O - 基を形成し、

R_3 が CF_3 であり、又は

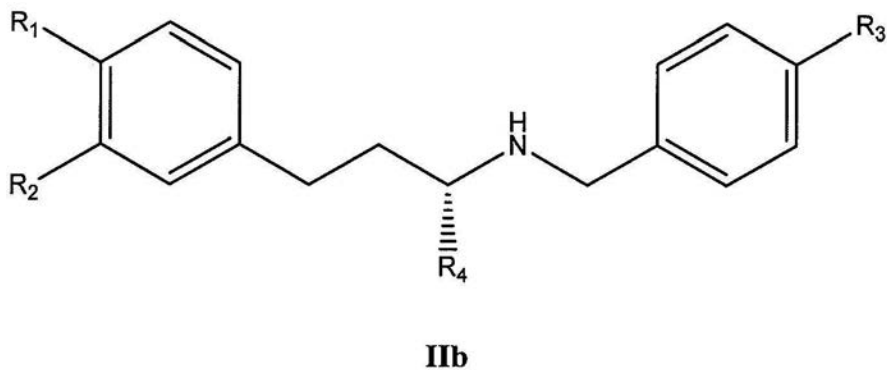
R_4 がメチルである、並びにその薬学的に許容可能な塩である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

式 II b の化合物又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 8 に記載の化合物

：

【化 1 6】

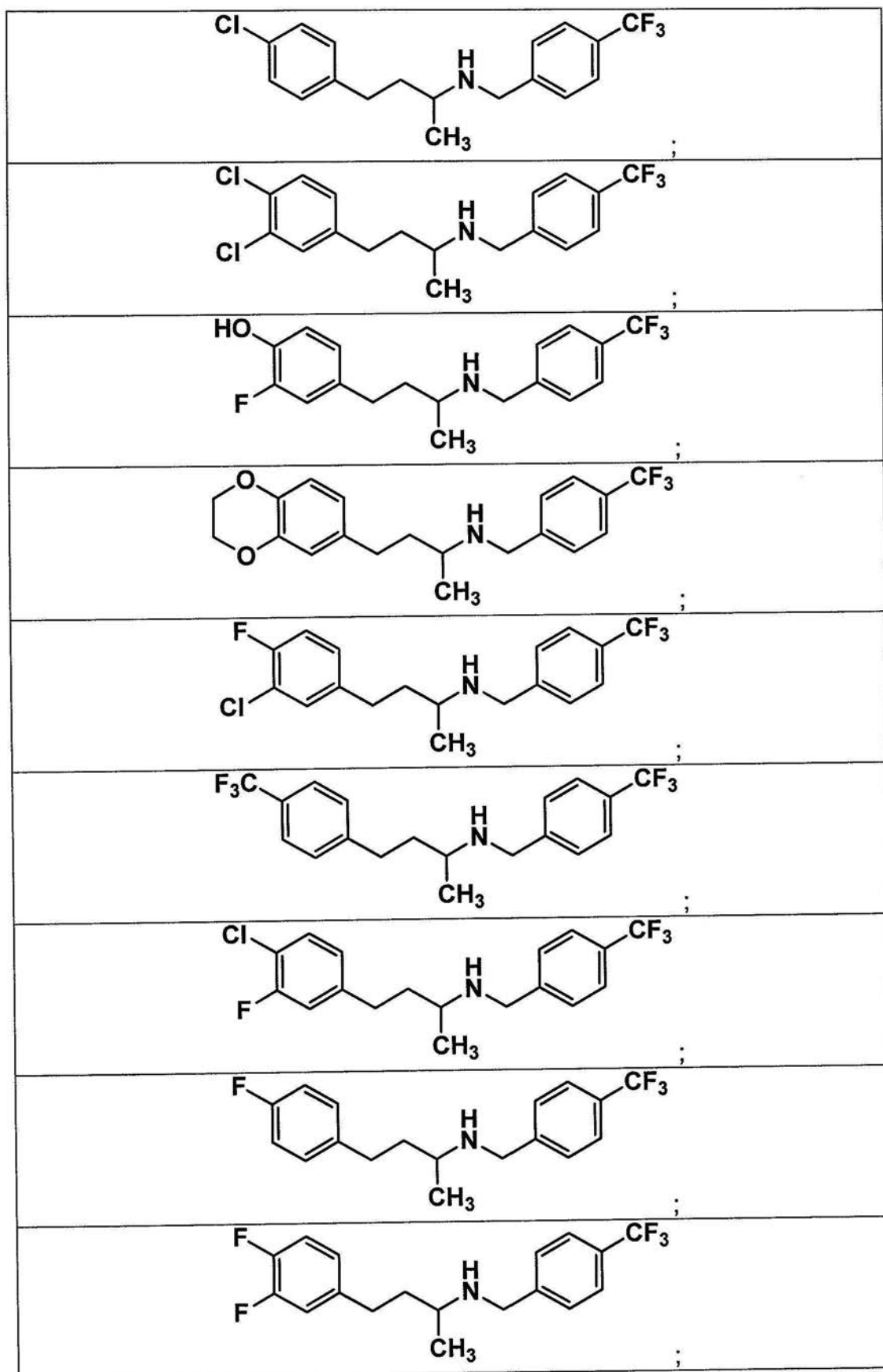


〔式中、 $R_1 \sim R_4$ は請求項 8 に記載の通りである。〕。

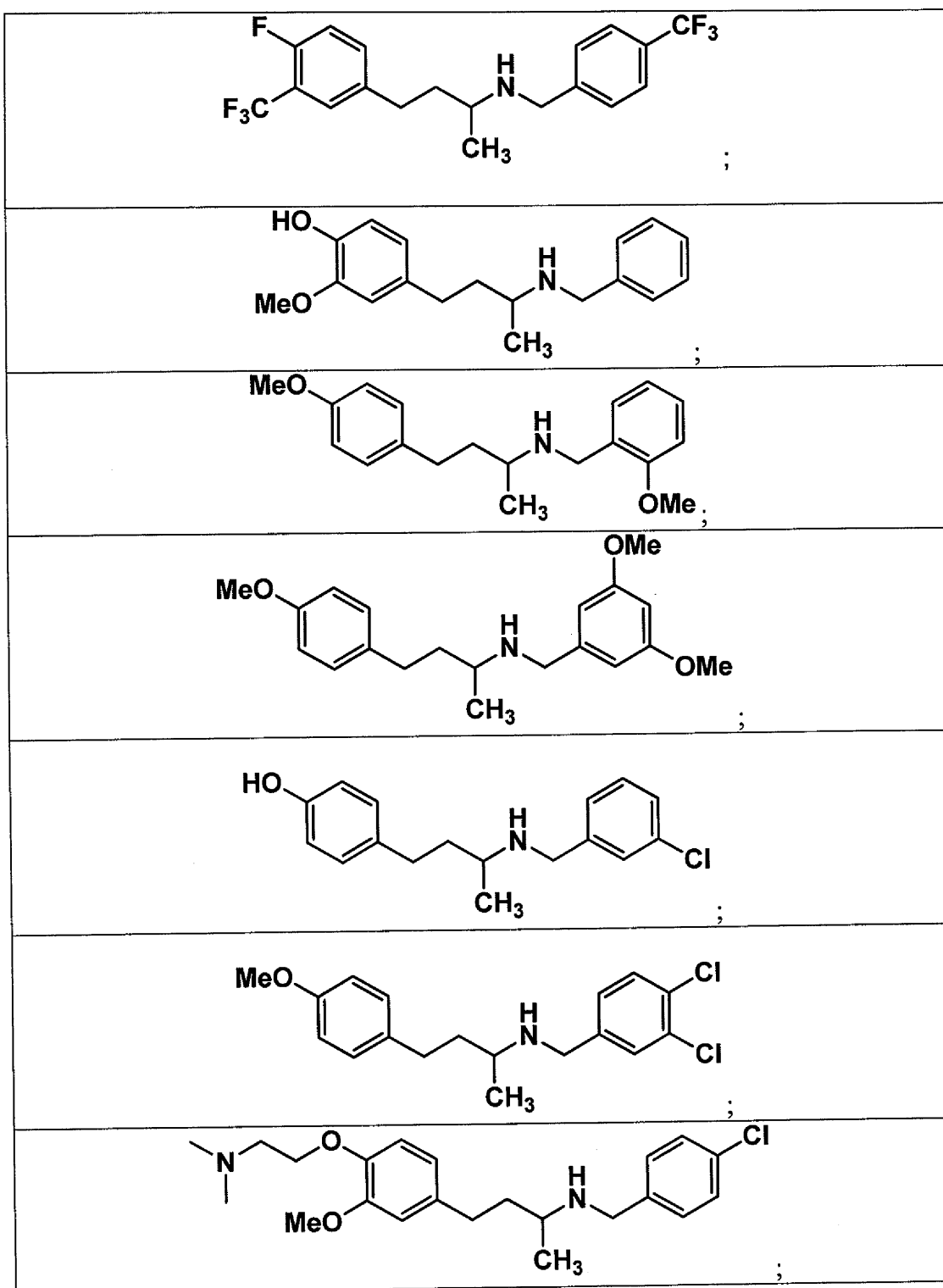
【請求項 11】

以下の化合物群から選択される化合物又はその薬学的に許容可能な塩：

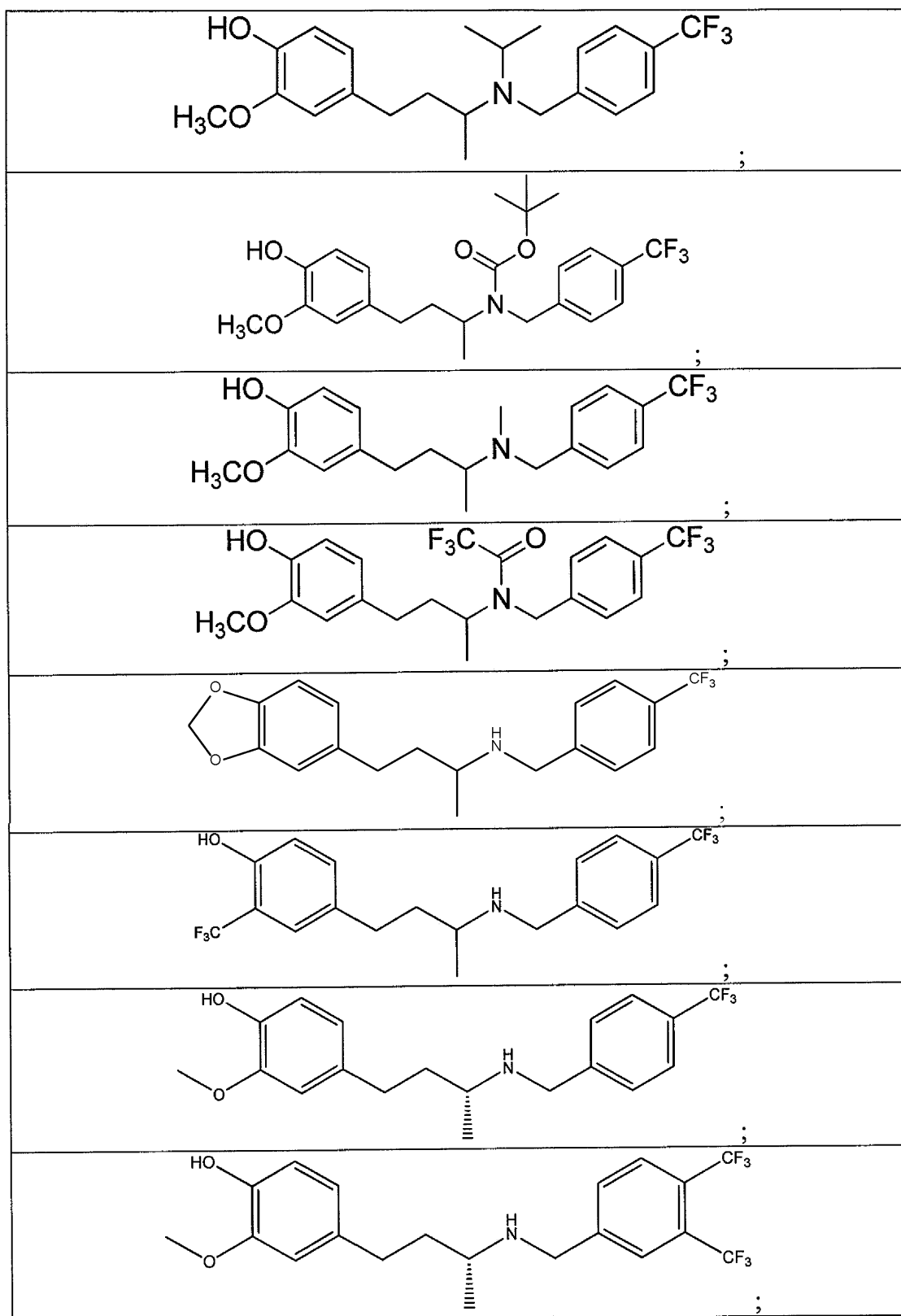
【化 1 7】



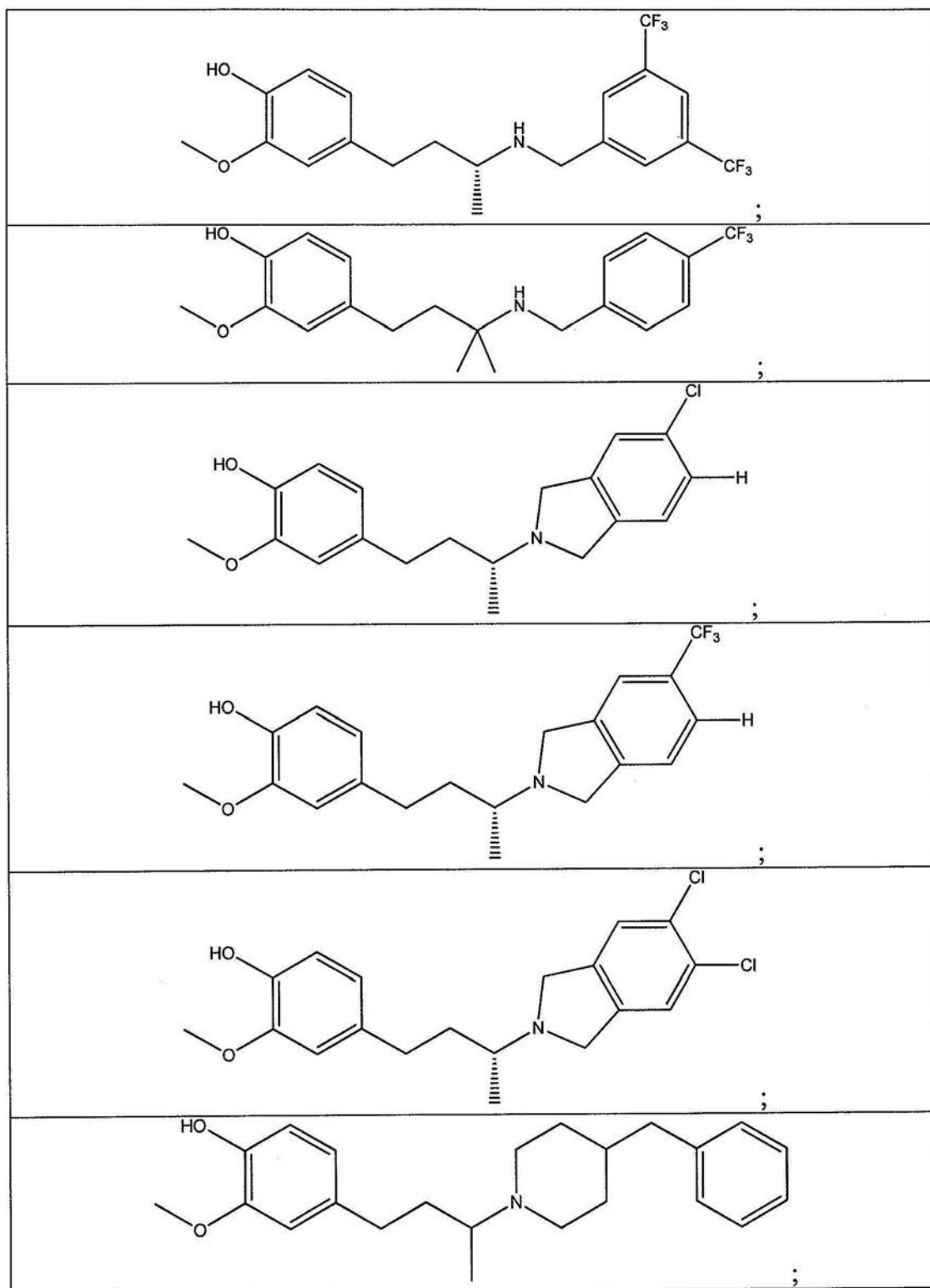
【化 1 8】



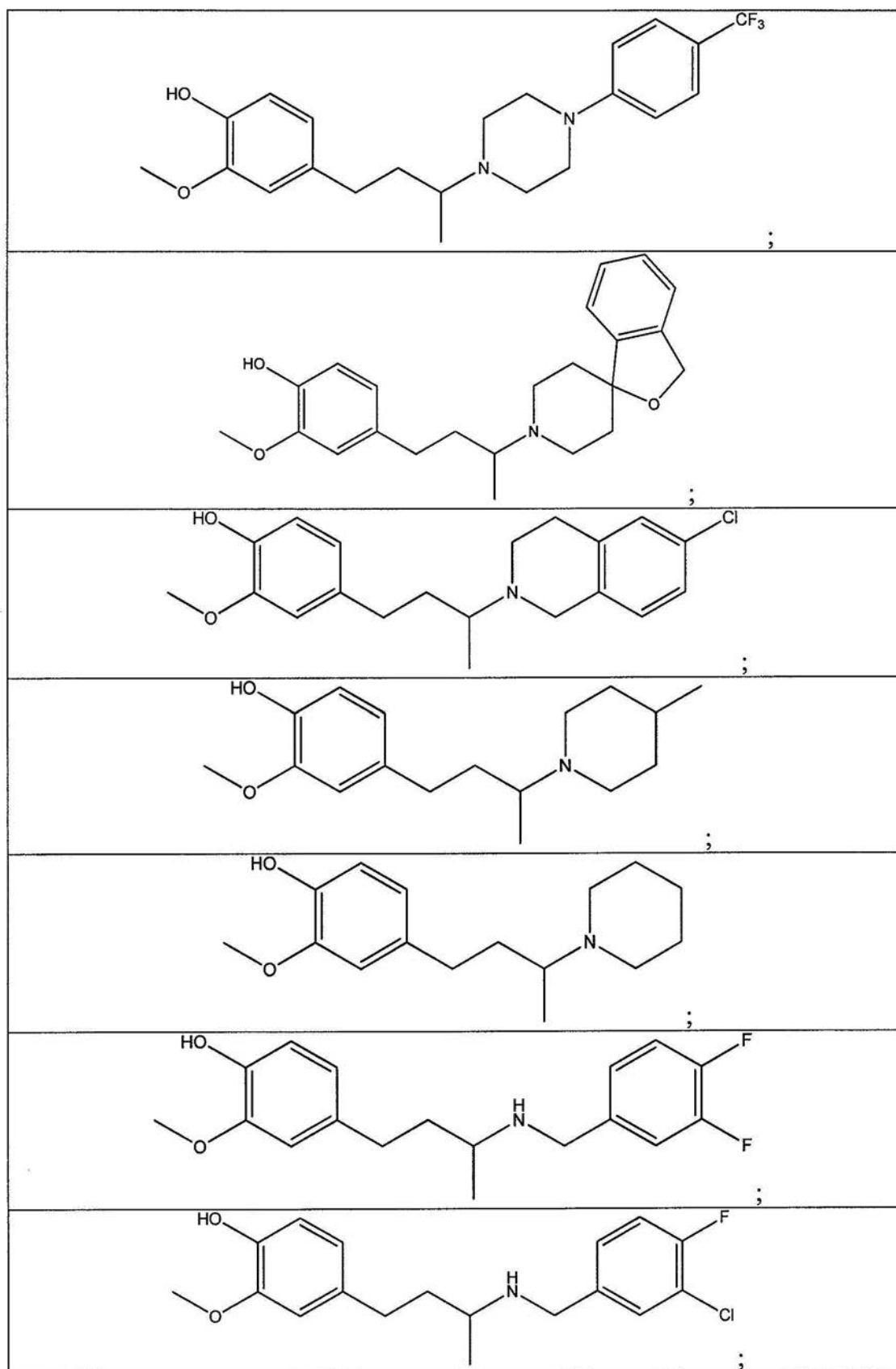
【化 19】



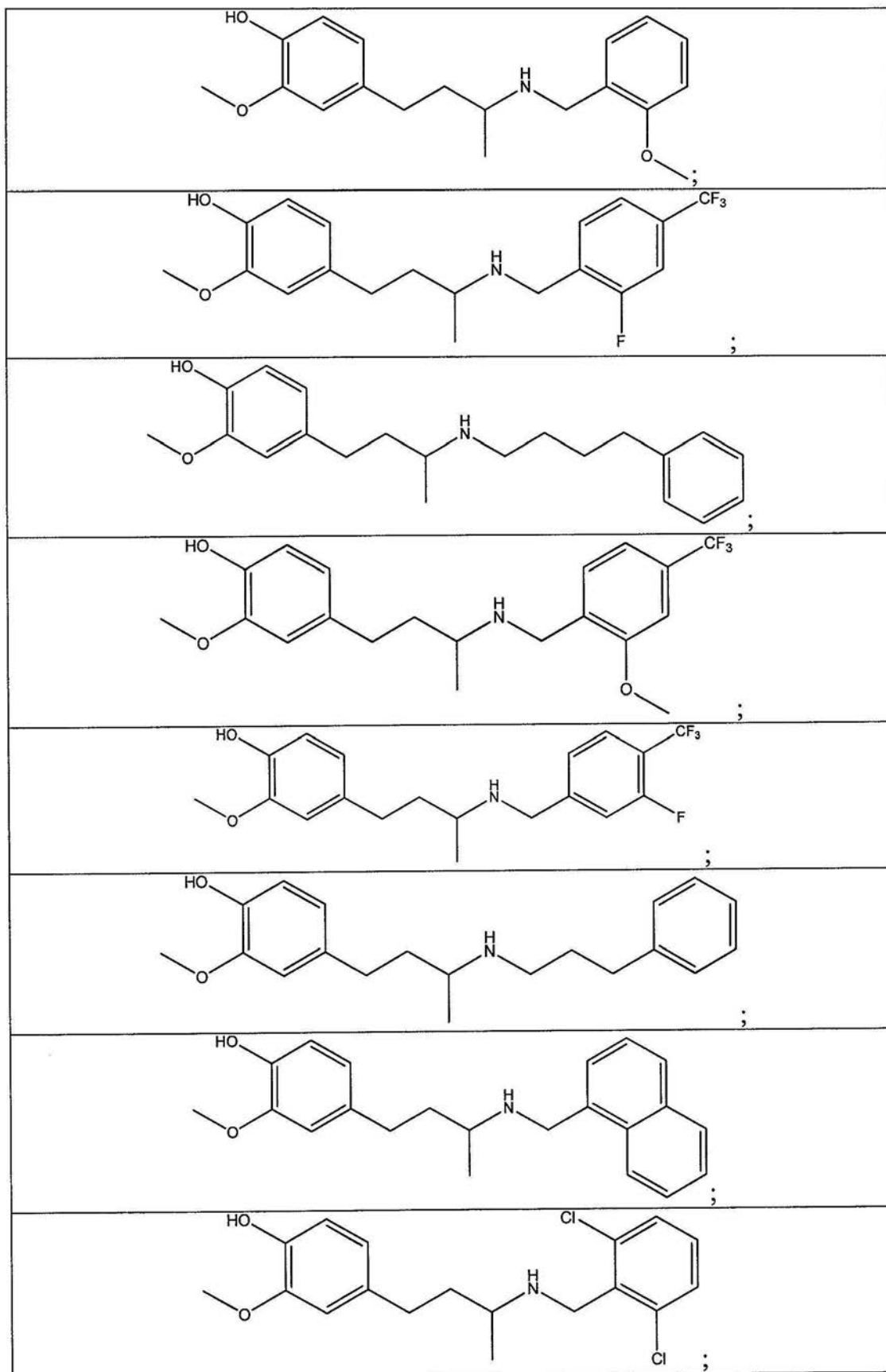
【化 2 0】



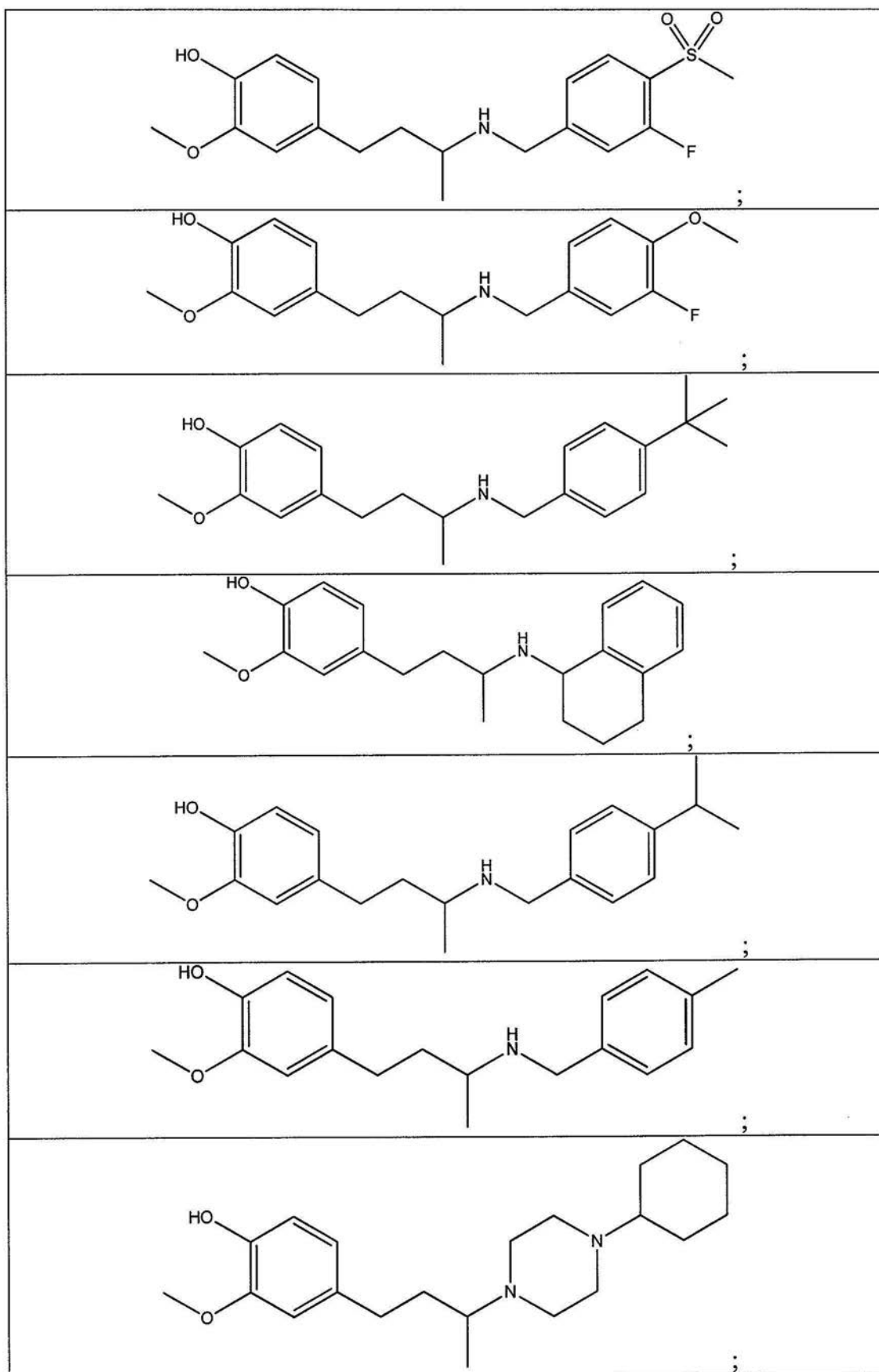
【化 2 1】



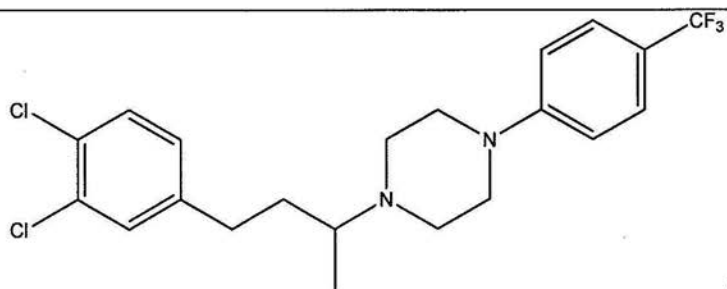
【化 2 2】



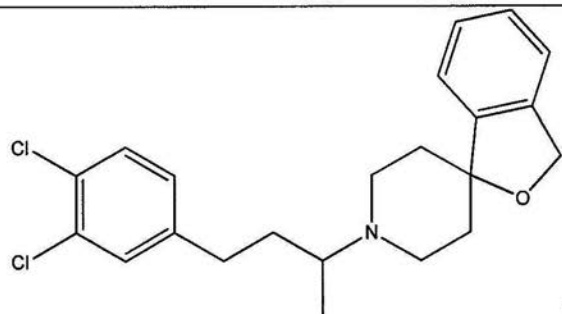
【化 2 3】



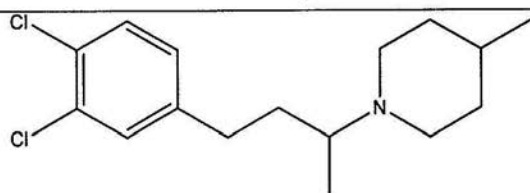
【化 2 4】



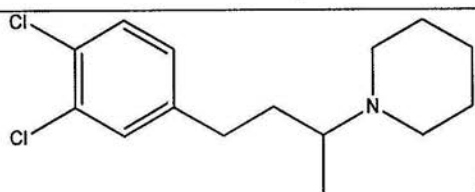
;



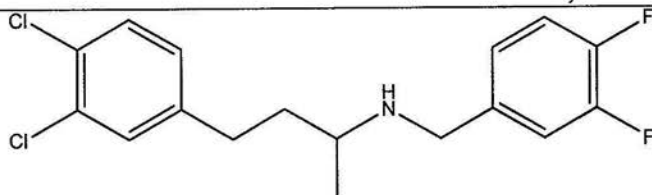
;



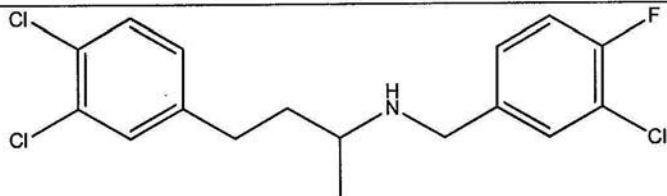
;



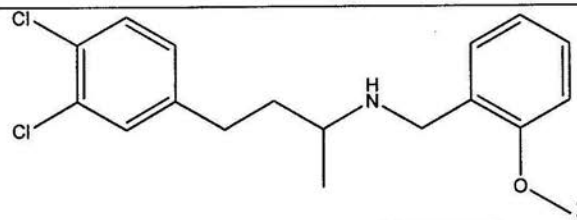
;



;

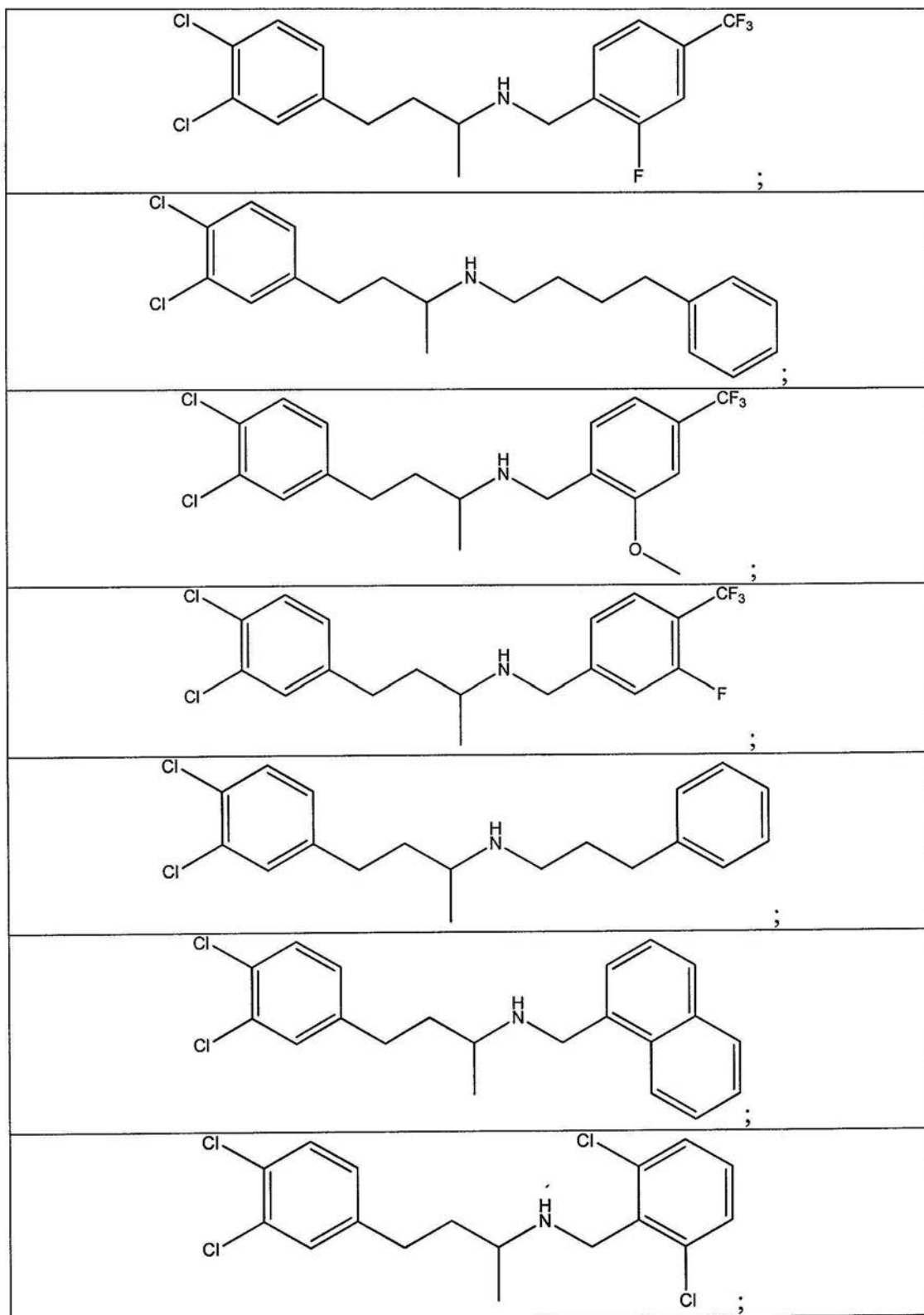


;

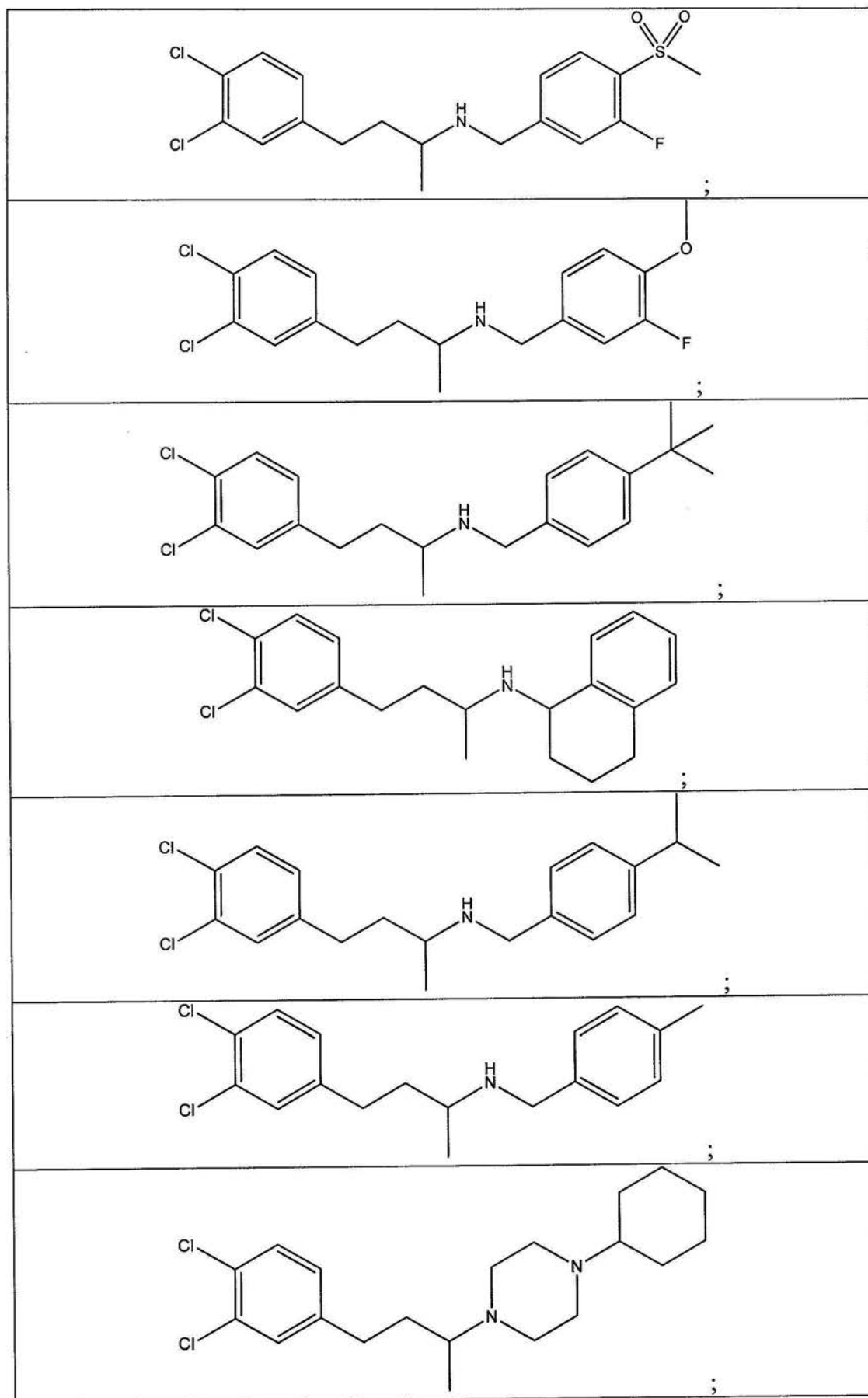


;

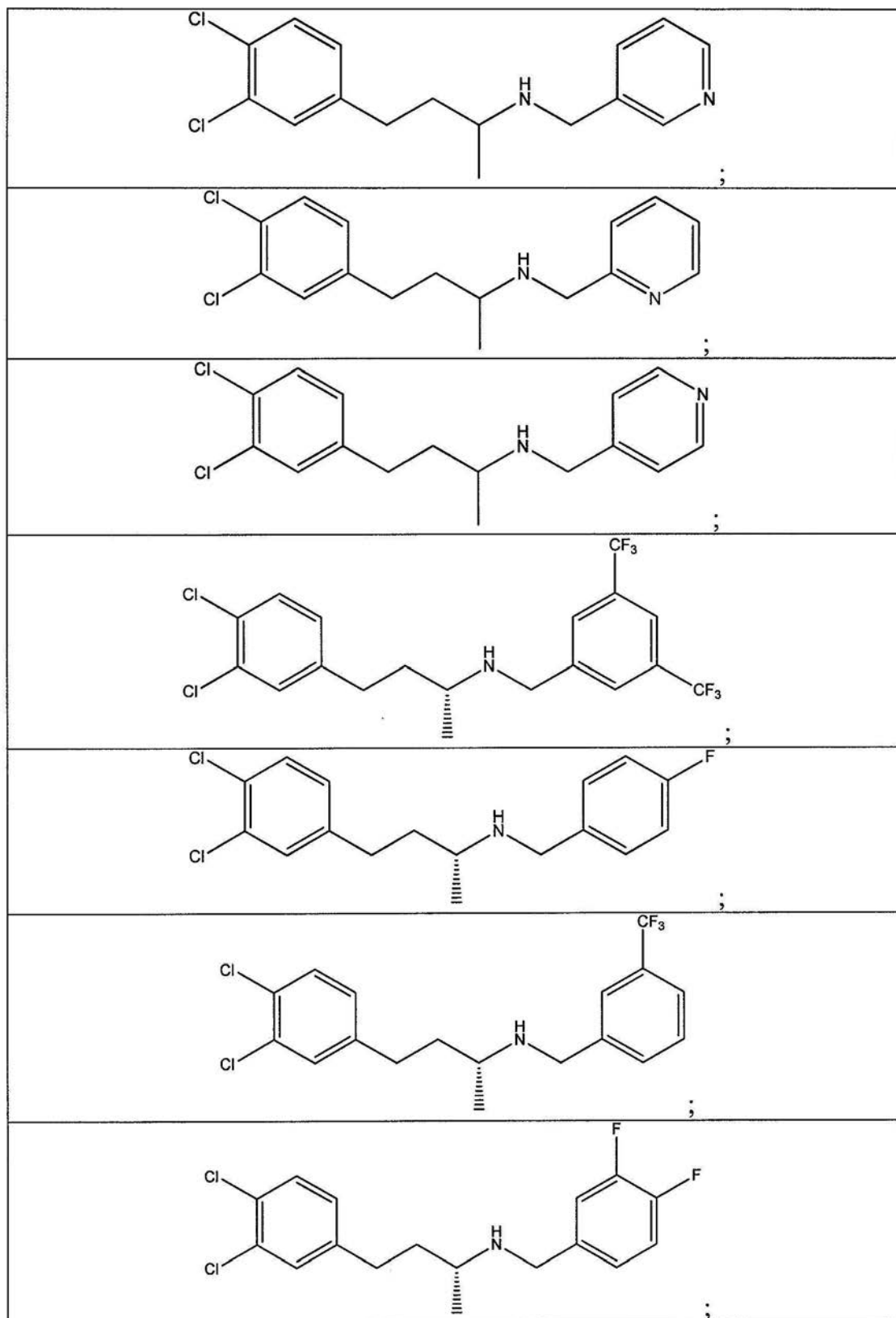
【化 2 5】



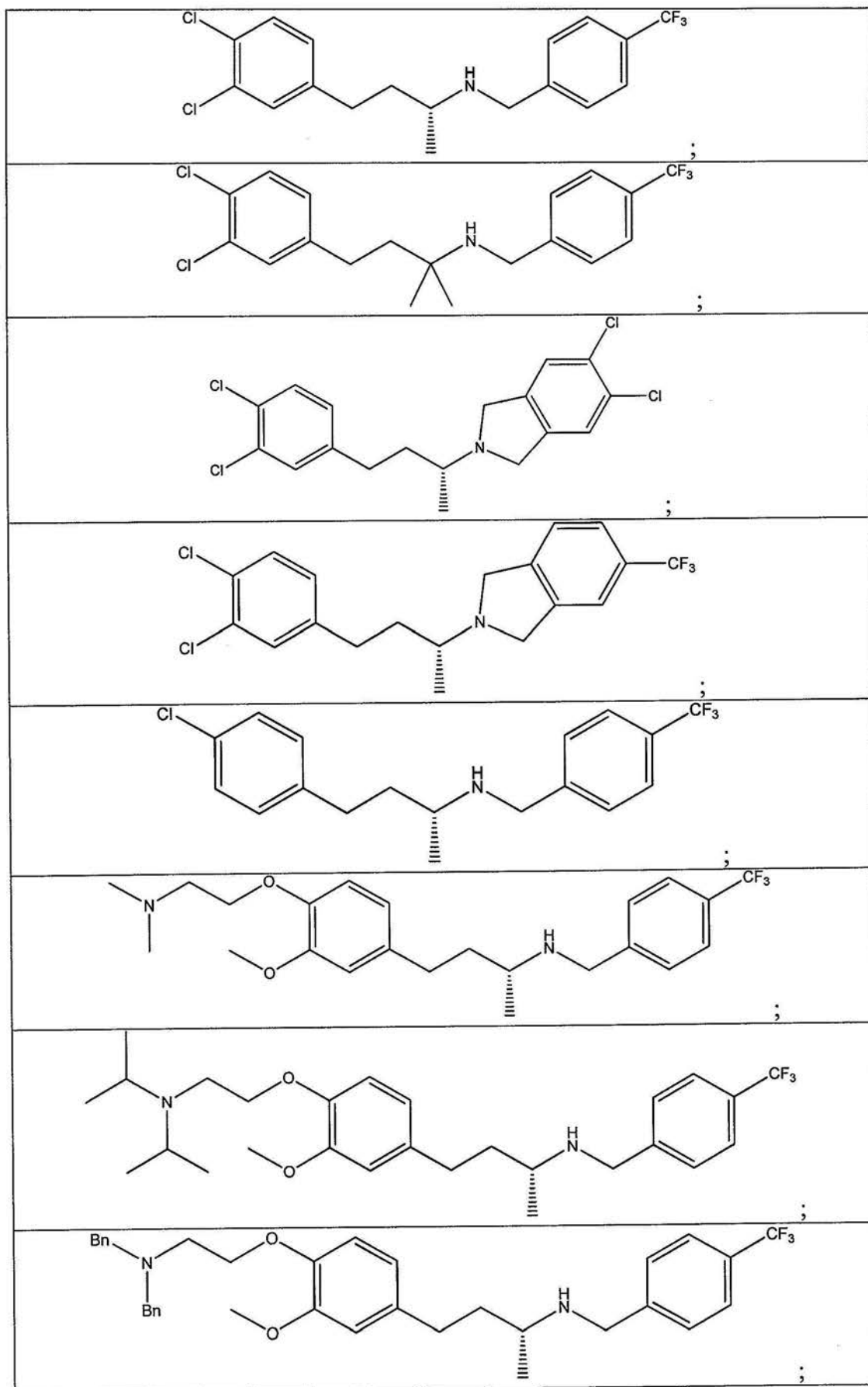
【化 2 6】



【化 2 7】

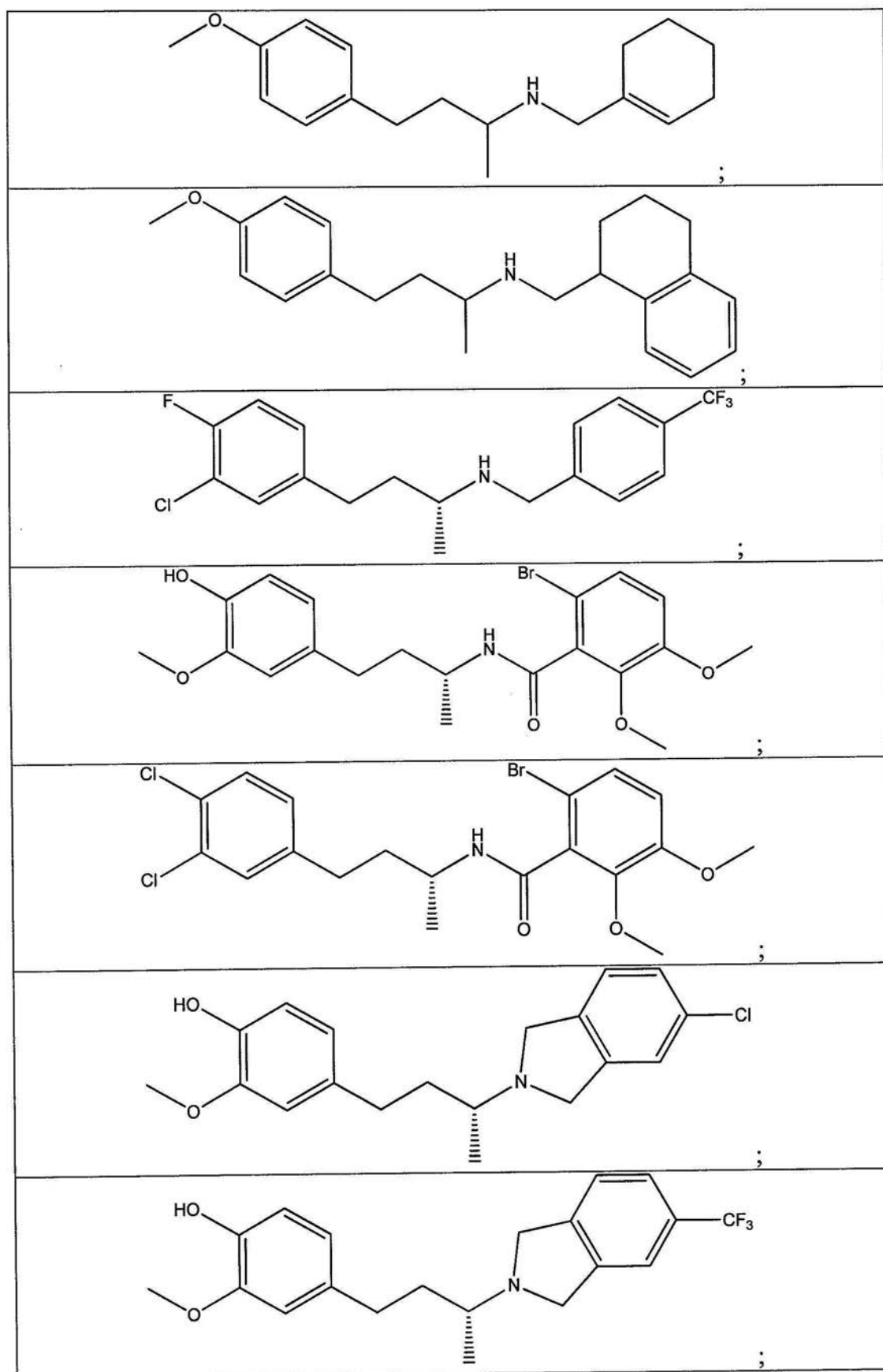


【化 2 8】

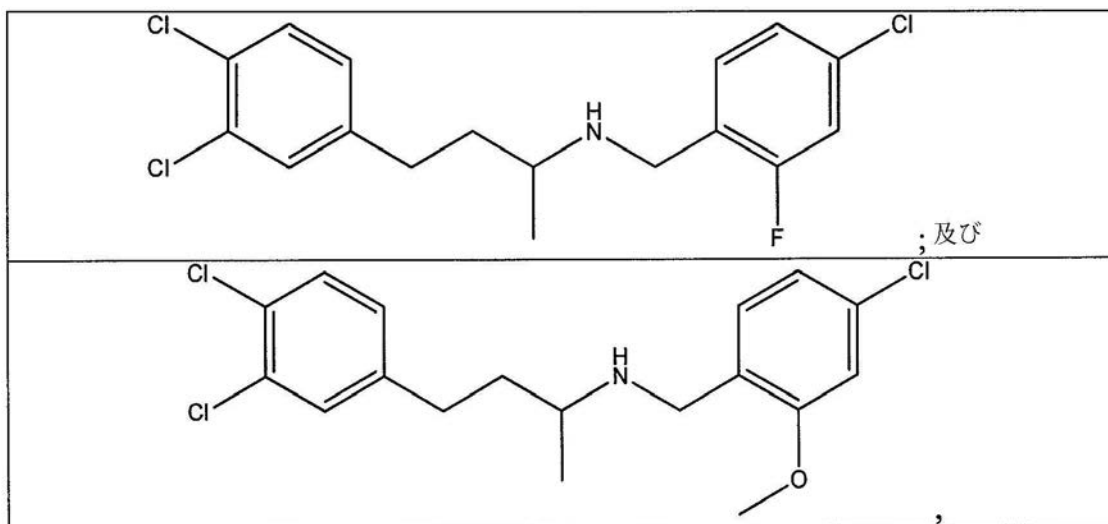


| | |
|--|---|
| | ; |
| | ; |
| | ; |
| | ; |
| | ; |
| | ; |
| | ; |
| | ; |

【化 3 0】



【化 3 1】

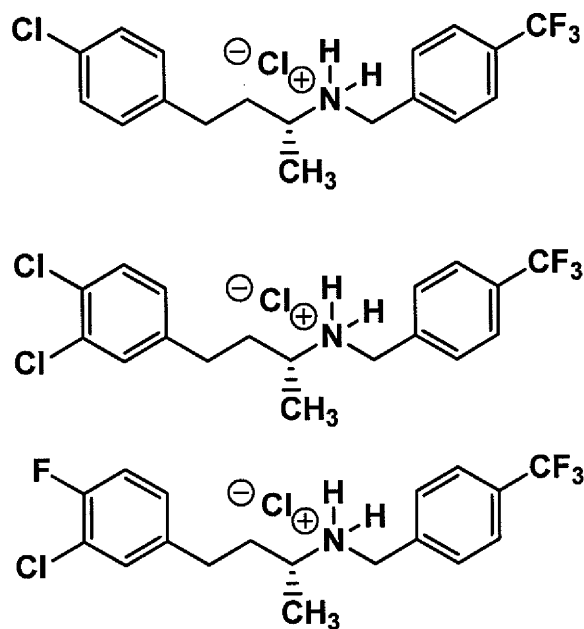


。

【請求項 1 2】

前記化合物は以下の化合物群から選択される、請求項 1 1 に記載の化合物：

【化 3 2】

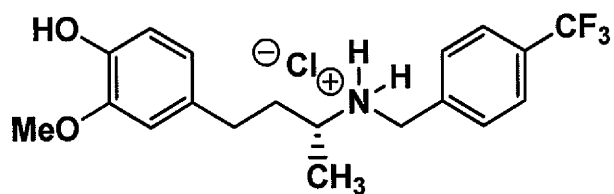


。

【請求項 1 3】

以下の化合物である、請求項 1 1 に記載の化合物

【化 3 3】

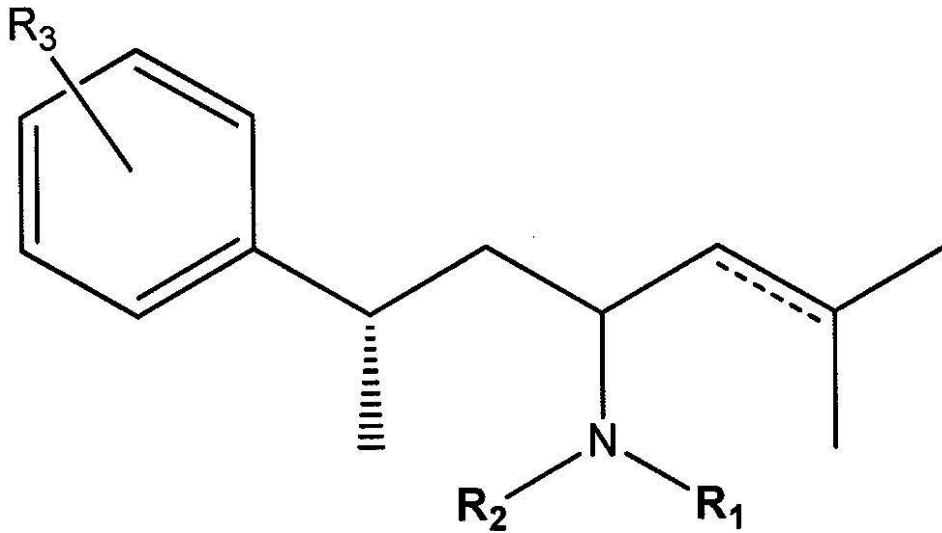


。

【請求項 1 4】

式 V I I I a の化合物又はその薬学的に許容可能な塩：

【化 3 4】



VIIIa

〔式中、

【数 1】

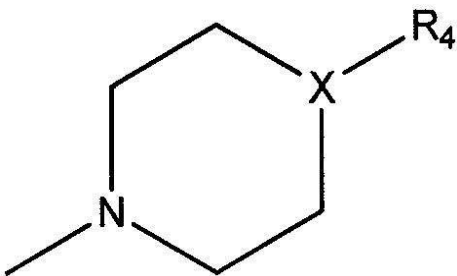
は、単結合であり、

R_1 は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、非置換ベンジル又はハロ、 C_{1-6} アルキル、若しくは C_{1-6} ハロアルキルで置換したベンジルであり、

R_2 は H であるか、又は

R_1 及び R_2 が窒素とともに以下の環を形成し、

【化 3 5】



式中、

X は CH、N、又は O であり、

R_4 は存在しないか、又は H、 C_{1-6} アルキル、又は非置換フェニル又はハロ、 C_{1-6} アルキル、若しくは C_{1-6} ハロアルキルで置換したフェニルであり、

R_3 は C_{1-4} アルキル、ハロ、又は C_{1-6} ハロアルコキシである。〕。

【請求項 15】

【数 2】

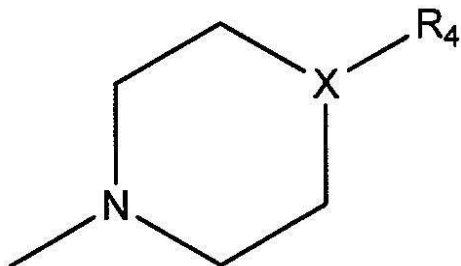
が、単結合であり、

R_1 がイソブチル、ベンジル、又はクロロ、メチル、若しくは CF_3 で置換したベンジルであり、

R_2 が H であるか、又は

R_1 及び R_2 が窒素とともに以下の式の環を形成し、

【化 36】



〔式中、

X が CH、N、又は O であり、

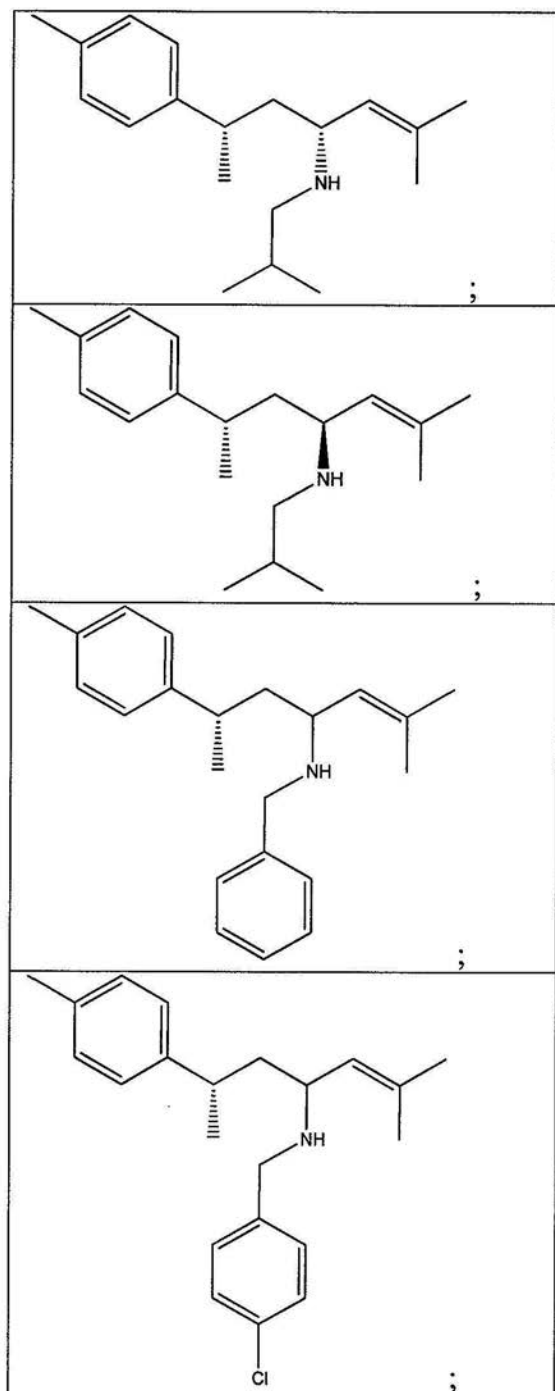
R_4 が存在しないか、又は H、イソプロピル、又は非置換フェニルである。〕、

R_3 がオルト - Me、メタ - Me、パラ - Me、パラ - F、パラ - OCF_3 、又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 14 に記載の化合物。

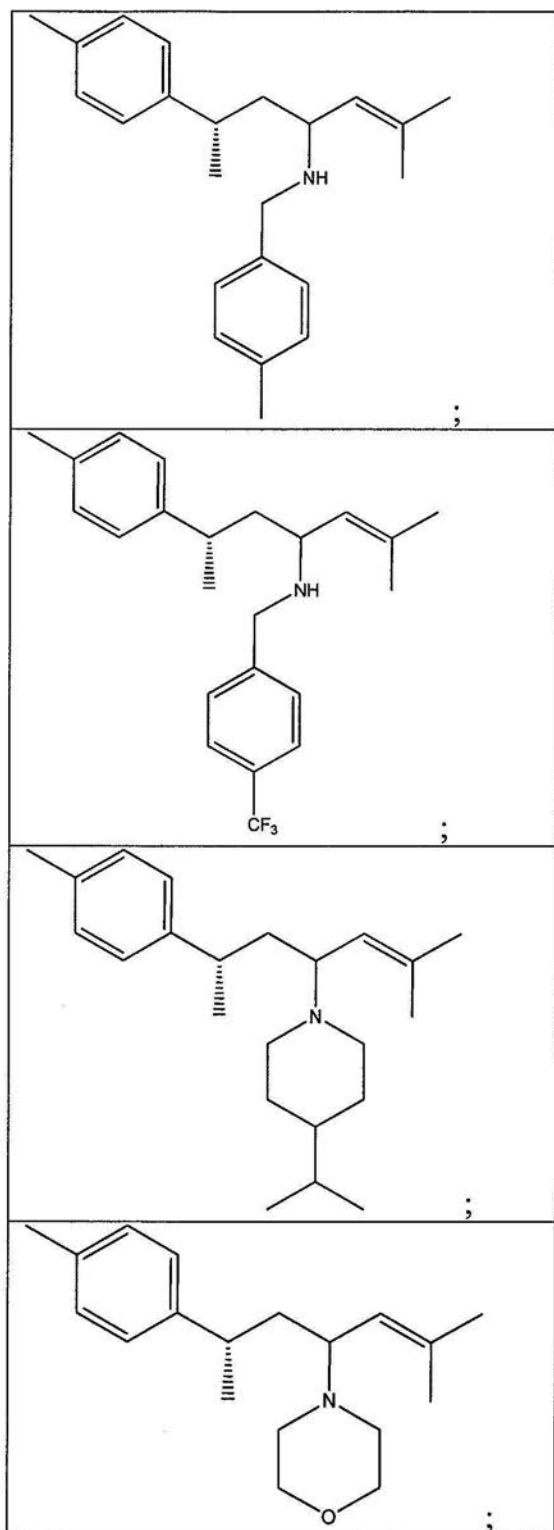
【請求項 16】

以下の化合物群から選択される化合物又はその薬学的に許容可能な塩：

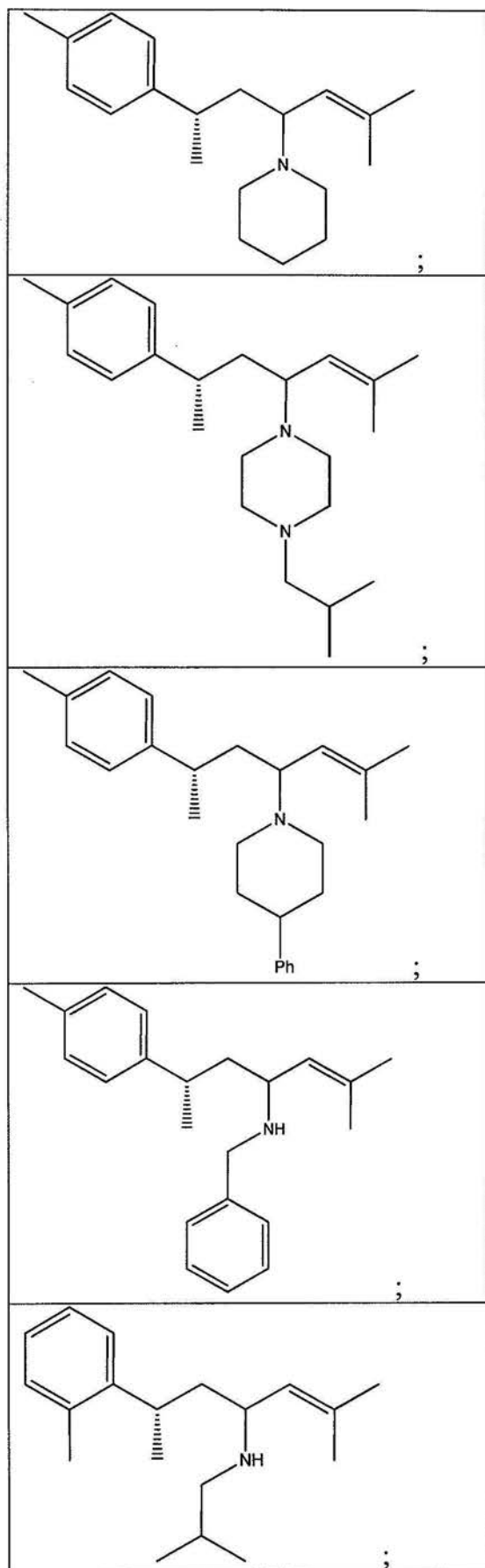
【化 3 7】



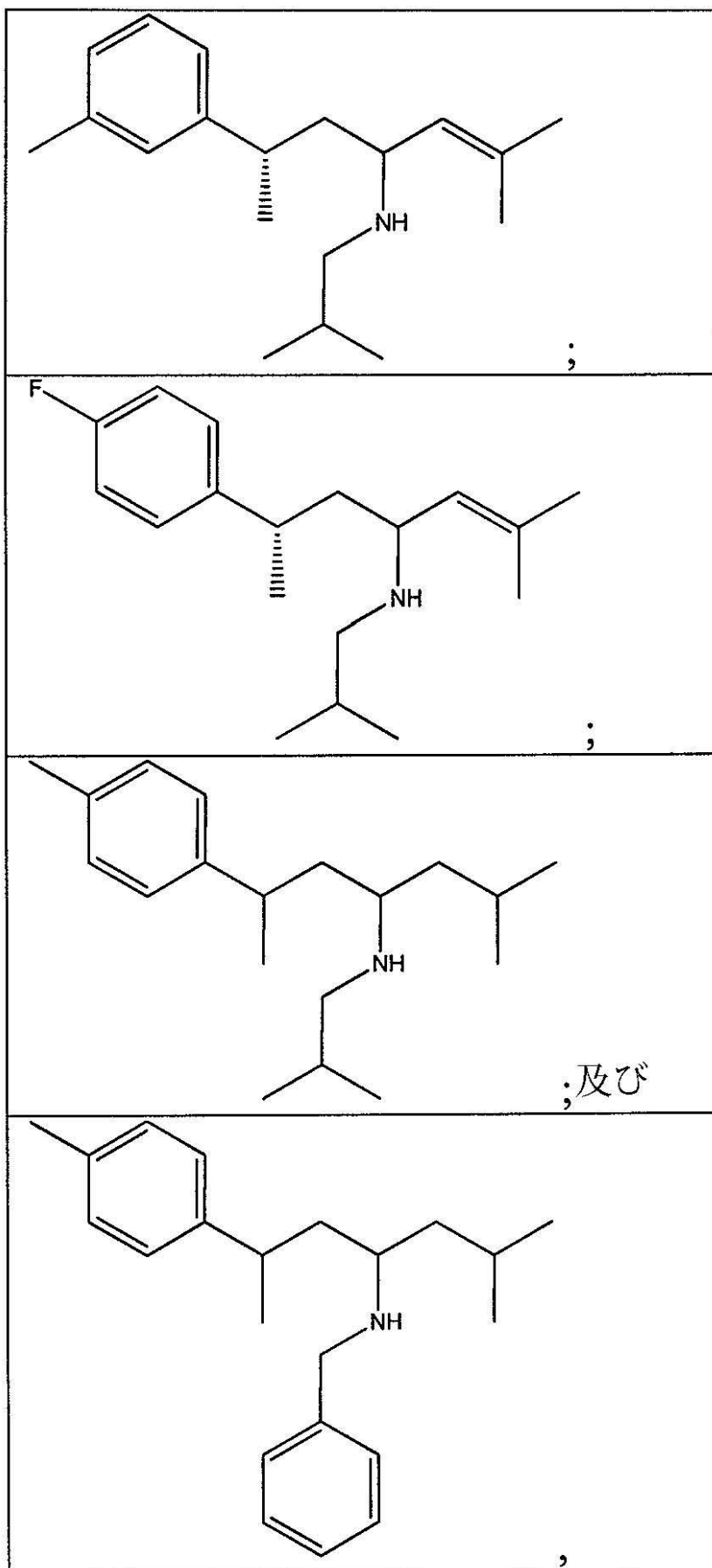
【化 3 8】



【化 3 9】



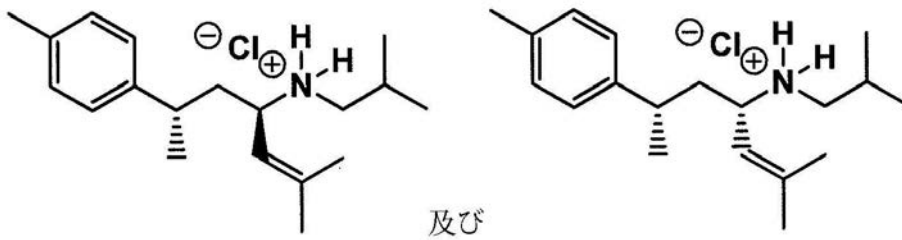
【化 4 0】



【請求項 17】

前記化合物は以下の化合物群から選択される、請求項 16 に記載の化合物：

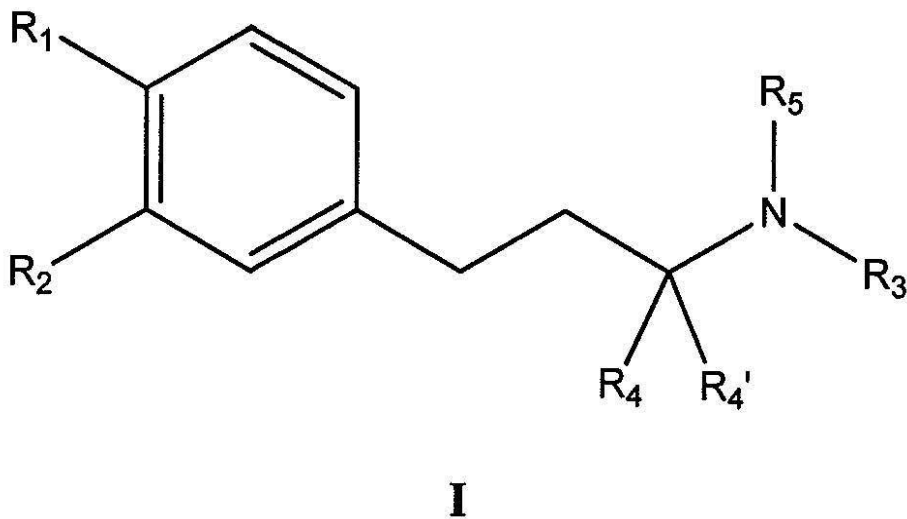
【化 41】



【請求項 18】

式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩：

【化 42】

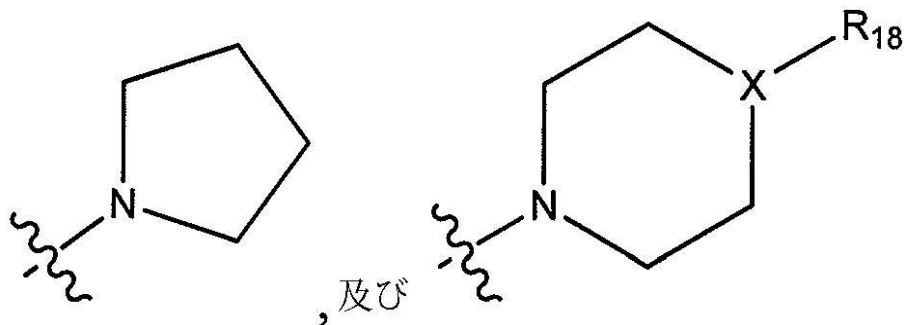


〔式中、

R_1 及び R_2 は、H、ハロ、 (R_{16}) (R_{17}) N - C_{1-4} アルキレン - O - からそれぞれ独立に選択されるか、又は R_1 と R_2 が相互に連結して - O - C_{1-2} メチレン - O - 基を形成し、ここで、

R_{16} 及び R_{17} はそれぞれ独立に C_{1-4} アルキル又はベンジルであるか、又は R_{16} 及び R_{17} が一緒に窒素とともに以下の式から選択される環を形成し、

【化 43】



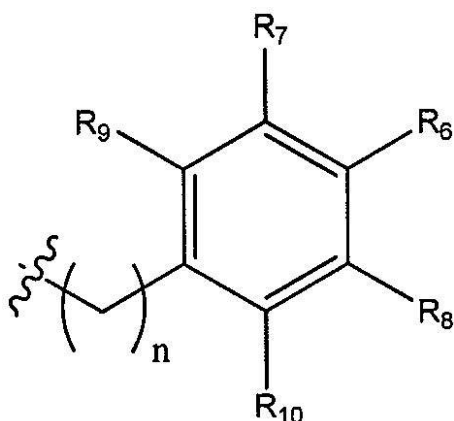
〔式中、

X は N 又は O であり、 R_{18} は H 又は非置換フェニルである。〕

ここで、 R_1 が H である場合、 R_2 は八口、 $(R_{16})(R_{17})N-C_{1-4}$ アルキレン - O - から選択され、 R_2 が H である場合、 R_1 は八口、 $(R_{16})(R_{17})N-C_{1-4}$ アルキレン - O - から選択され、

R_3 が以下の式から選択され、

【化 4 4】



〔式中、

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は H、八口、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び $S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルからそれぞれ独立に選択され、

n が 1 である。〕、

R_4 が C_{1-6} アルキルであり、

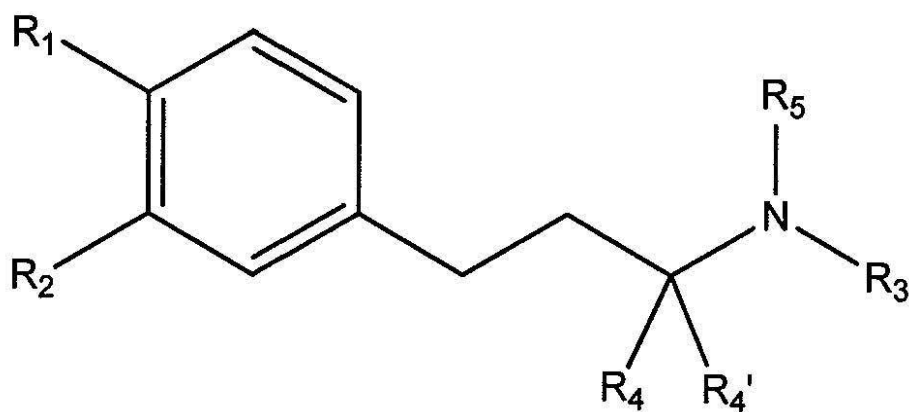
R_4' が H 又は C_{1-6} アルキルであり、及び

R_5 が H、 C_{1-6} アルキル、及び $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、又は $C(O)(C_{1-4}$ ハロアルキル) である。〕。

【請求項 19】

式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩：

【化 4 5】



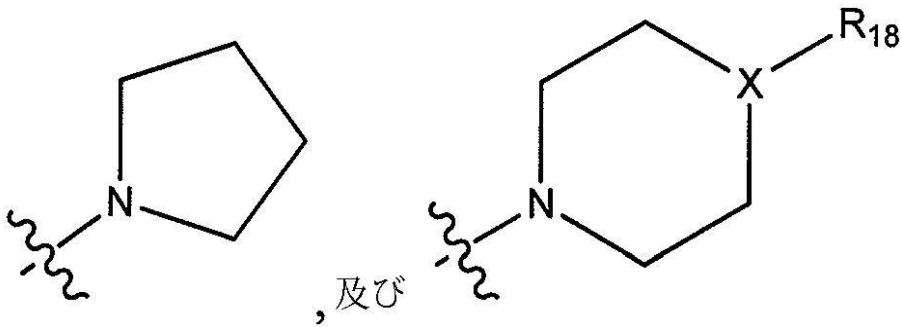
I

〔式中、

R_1 及び R_2 は、H、 $(R_{16})(R_{17})N-C_{1-4}$ アルキレン - O - からそれぞれ独立に選択されるか、又は R_1 と R_2 が相互に連結して - O - C_{1-2} メチレン - O - 基を形成し、ここで、

R_{16} 及び R_{17} はそれぞれ独立に C_{1-4} アルキル又はベンジルであるか、又は R

16 及び R_{17} が一緒に窒素とともに以下の式から選択される環を形成し、
【化 4 6】



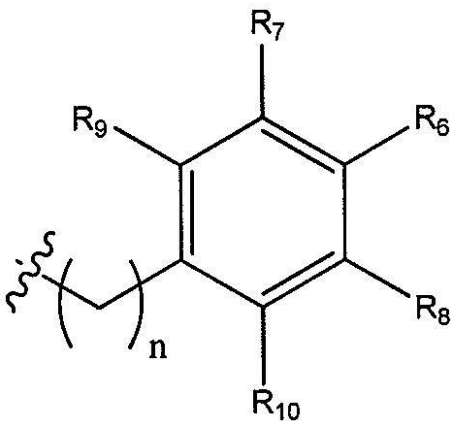
〔式中、

X は N 又は O であり、 R_{18} は H 又は非置換フェニルである。〕

ここで、 R_1 が H である場合、 R_2 は $(R_{16})(R_{17})N-C_{1-4}$ アルキレン - O - から選択され、 R_2 が H である場合、 R_1 は $(R_{16})(R_{17})N-C_{1-4}$ アルキレン - O - から選択され、

R_3 が以下の式から選択され、

【化 4 7】



〔式中、

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は H 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び $S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルからそれぞれ独立に選択され、

n が 1 である。〕、

R_4 が C_{1-6} アルキルであり、

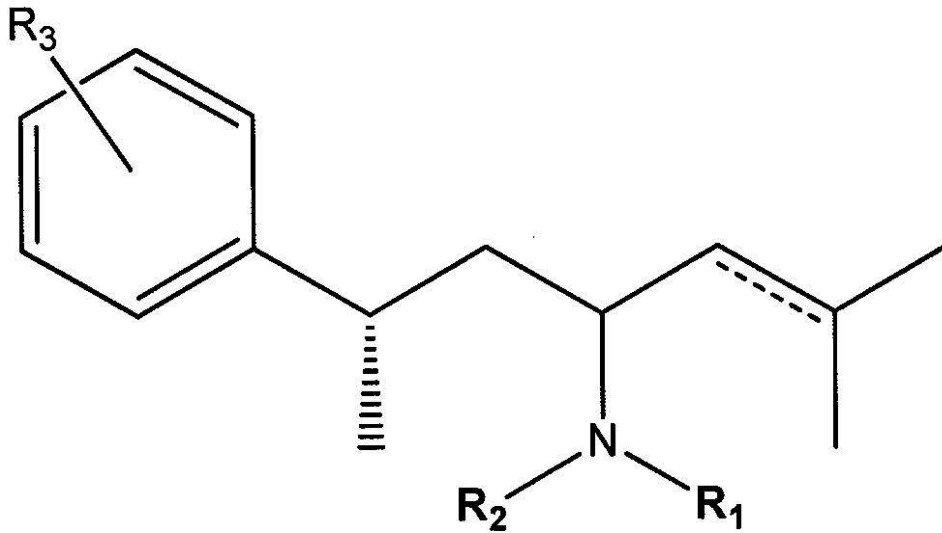
R_4 が H 又は C_{1-6} アルキルであり、及び

R_5 が H 、 C_{1-6} アルキル、及び $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、又は $C(O)(C_{1-4}$ ハロアルキル)であるか、又は Y は CN 若しくは N である。〕。

【請求項 20】

式 VII Ia の化合物又はその薬学的に許容可能な塩：

【化 4 8】



〔式中、

【数 1】

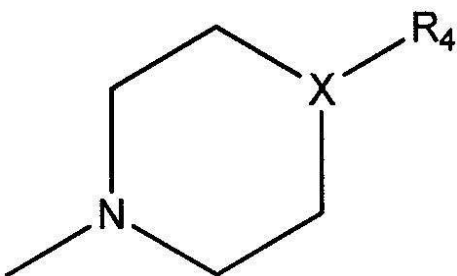
は、二重結合であり、

R_1 は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、非置換ベンジル又はハロ、 C_{1-6} アルキル、若しくは C_{1-6} ハロアルキルで置換したベンジルであり、

R_2 は H であるか、又は

R_1 及び R_2 が窒素とともに以下の環を形成し、

【化 4 9】



式中、

X は CH、N、又は O であり、

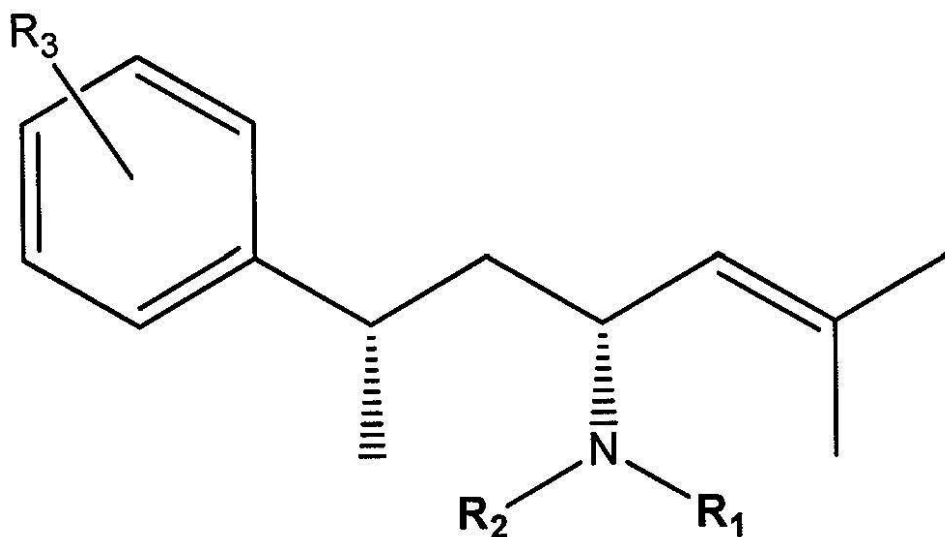
R_4 は存在しないか、又は H、 C_{1-6} アルキル、又は非置換フェニル又はハロ、 C_{1-6} アルキル、若しくは C_{1-6} ハロアルキルで置換したフェニルであり、

R_3 はハロである。】。

【請求項 21】

式 VIIIb を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 20 に記載の化合物：

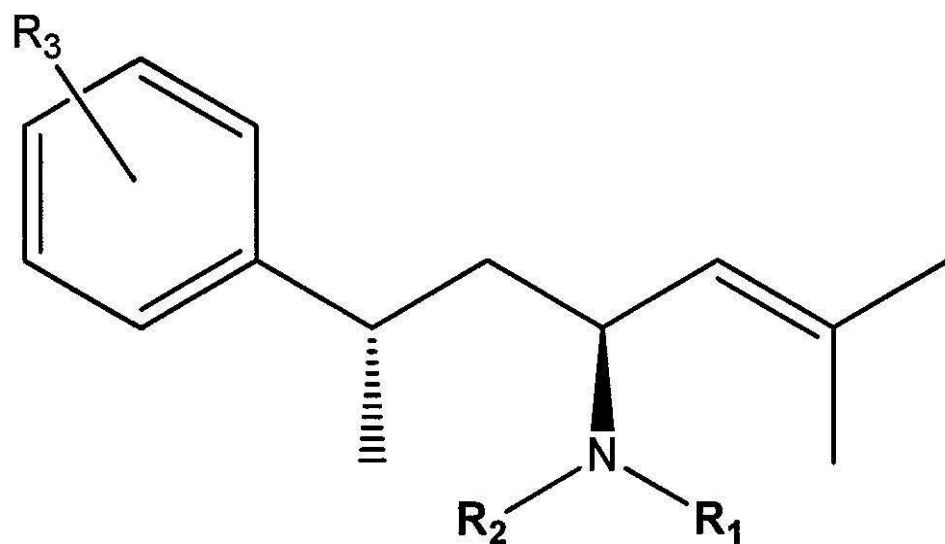
【化 5 0】

〔式中、 $R_1 \sim R_3$ は請求項 20 に記載の通りである。〕。

【請求項 22】

式 V I I I c を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 20 に記載の化合物：

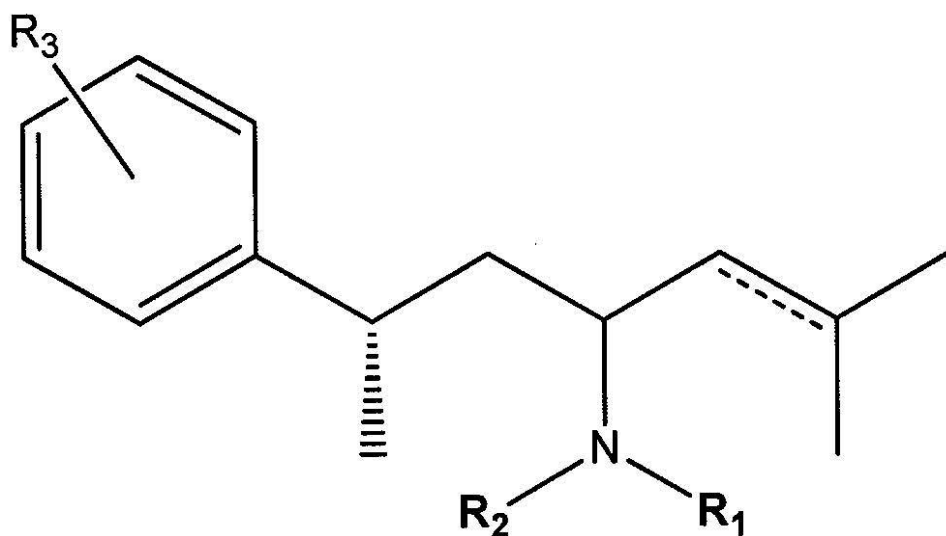
【化 5 1】

〔式中、 $R_1 \sim R_3$ は請求項 20 に記載の通りである。〕。

【請求項 23】

前記式 V I I I a の化合物又はその薬学的に許容可能な塩：

【化 5 2】



VIIIa

〔式中、

【数 3】

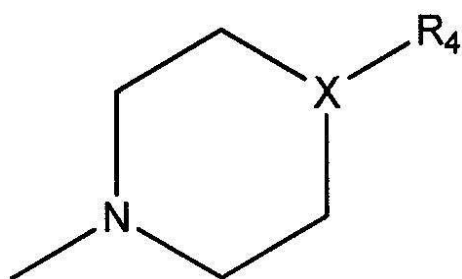
が、二重結合であり、

R_1 が C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、非置換ベンジル、又はハロ、 C_{1-6} アルキル、若しくは C_{1-6} ハロアルキルで置換したベンジルであり、

R_2 が H であるか、又は

R_1 及び R_2 が窒素とともに以下の式の環を形成し、

【化 5 3】



式中、

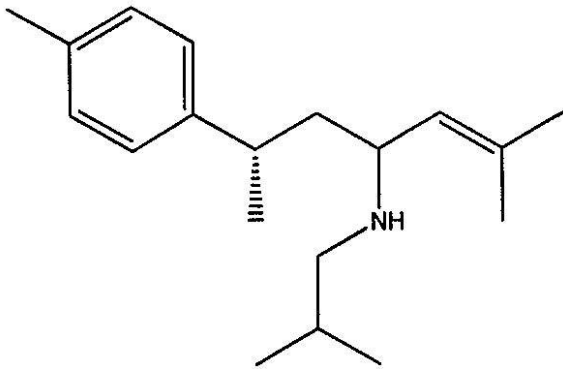
X が CH、N、又は O であり、

R_4 が存在しないか、又は H、 C_{1-6} アルキル、又は非置換フェニル、又はハロ、 C_{1-6} アルキル、若しくは C_{1-6} ハロアルキルで置換したフェニルであり、

R_3 が C_{1-4} アルキル、又は C_{1-6} ハロアルコキシである。〕、

(但し、以下の化合物のラセミ混合物を除く：

【化 5 4】



)。

【請求項 2 4】

【数 2】



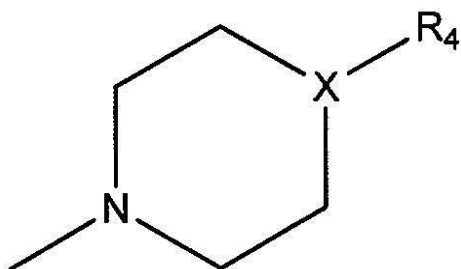
が、二重結合であり、

R_1 がイソブチル、ベンジル、又はクロロ、メチル、若しくは CF_3 で置換したベンジルであり、

R_2 が H であるか、又は

R_1 及び R_2 が窒素とともに以下の式の環を形成し、

【化 5 5】



〔式中、

X が CH、N、又は O であり、

R_4 が存在しないか、又は H、イソプロピル、又は非置換フェニルである。〕、

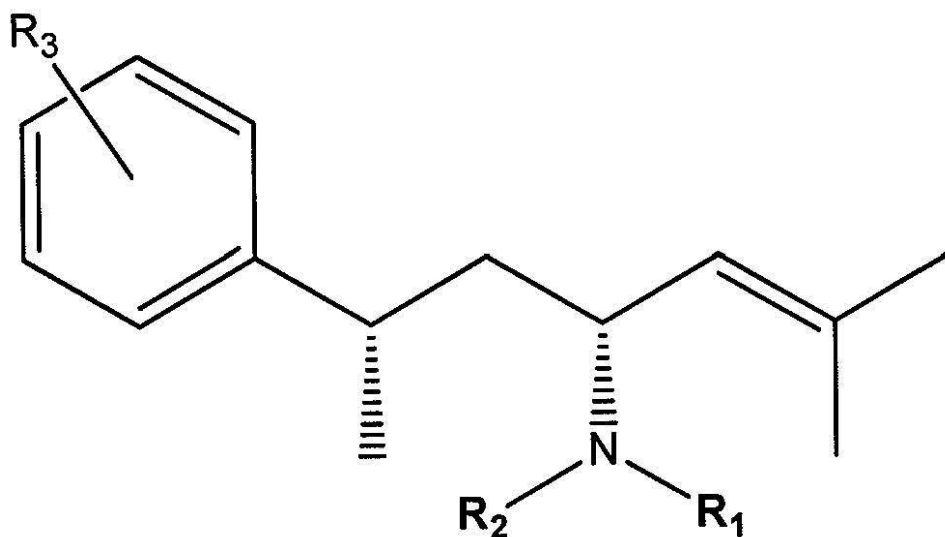
R_3 がオルト - Me、メタ - Me、パラ - Me、パラ - OCF_3 、又は

その薬学的に許容可能な塩である、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

式 V I I I b を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 2 3 に記載の化合物：

【化 5 6】



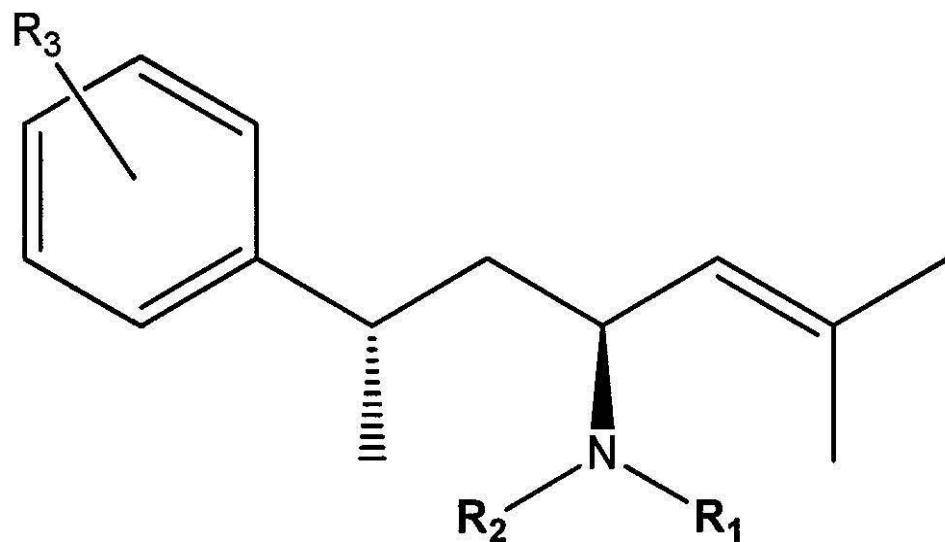
VIIIb

〔式中、 $R_1 \sim R_3$ は請求項 2 3 に記載の通りである。〕。

【請求項 2 6】

式 VIII c を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 2 3 に記載の化合物：

【化 5 7】



VIIIc

〔式中、 $R_1 \sim R_3$ は請求項 2 3 に記載の通りである。〕。

【請求項 2 7】

ニューロン細胞のアミロイドベータオリゴマー関連シナプス不全を治療するための、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記化合物が、前記細胞中のアミロイドベータオリゴマー結合を阻害し、及び / 又は前

記細胞中の膜輸送欠損を阻害するのに有効な量で存在し、前記膜輸送効果が、可溶性アミロイドベータオリゴマーへの前記細胞の曝露に関連する、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記化合物が、前記細胞中で可溶性アミロイドベータオリゴマーに対する前記細胞の曝露に関連する前記オリゴマー結合及びシナプス消失の両方を阻害するのに有効な量で存在する、請求項 27 又は 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記化合物が、可溶性アミロイドベータオリゴマー媒介性認知効果を阻害するのに有効な量で存在し、

前記認知効果が、認知低下の動物モデルで試験される認知低下、恐怖条件付けアッセイで試験される学習の低下、モリスの水迷路試験で試験される空間学習及び記憶の低下、及びアルツハイマー病の遺伝子組み換え動物モデルで試験される海馬系の空間学習及び記憶の低下からなる群から選択される、請求項 27 ~ 29 のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記化合物がシグマ 2 - 受容体拮抗物質化合物であり、対象の長期残留記憶の抑制を阻害するのに有効な量で存在し、前記シグマ - 2 拮抗物質化合物が以下の追加的特性のうち 1 つ又は複数を有する、請求項 27 に記載の医薬組成物：

(a) 1 つ又は複数の非シグマ CNS 受容体と比較して、少なくとも 10 倍大きい、少なくとも 20 倍大きい、少なくとも 50 倍大きい、又は少なくとも 100 倍大きい親和性でシグマ - 2 受容体と選択的に結合し、前記化合物が 200 nM 未満、150 nM 未満、100 nM 未満又は 60 nM 未満の K_i でシグマ - 2 受容体と結合する、

(b) ニューロン細胞中の A ベータオリゴマー結合又はシナプス消失を阻害し、前記消失が A ベータオリゴマーに対する前記細胞の曝露に関連する、

(c) 中枢ニューロンにおける膜輸送異常を阻害し、前記異常が 1 つ又は複数の A ベータオリゴマーに対する前記細胞の曝露に関連する、

(d) アミロイドベータオリゴマーが存在しない状態で、中枢ニューロン中の輸送又はシナプス数に影響しない。

【請求項 32】

アルツハイマー病の軽度の認知障害を治療するための、請求項 27 の記載の医薬組成物。