

【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 07 C 217/62	(2006.01)
A 61 K 31/137	(2006.01)
C 07 D 209/44	(2006.01)
C 07 D 211/14	(2006.01)
C 07 D 295/06	(2006.01)
A 61 K 31/4035	(2006.01)
A 61 K 31/445	(2006.01)
A 61 K 31/495	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
C 07 C 211/29	(2006.01)
C 07 C 211/27	(2006.01)

【F I】

C 07 C 217/62	
A 61 K 31/137	
C 07 D 209/44	C S P
C 07 D 211/14	
C 07 D 295/06	A
A 61 K 31/4035	
A 61 K 31/445	
A 61 K 31/495	
A 61 P 25/28	
A 61 P 43/00	1 1 1
C 07 C 211/29	
C 07 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

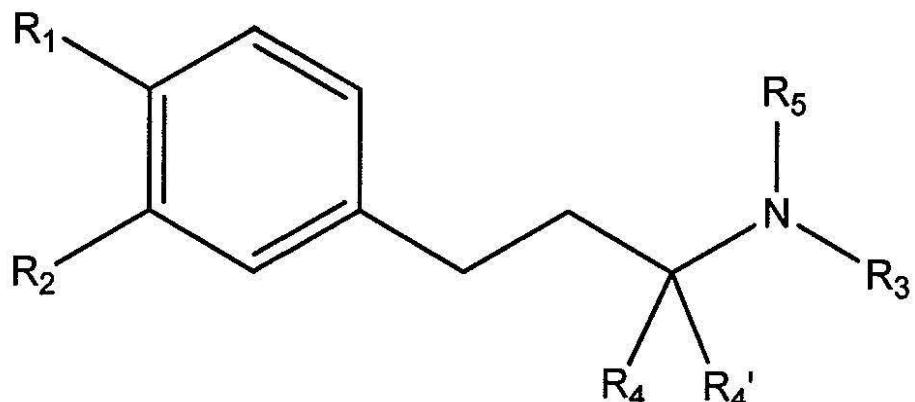
【補正の内容】

【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】

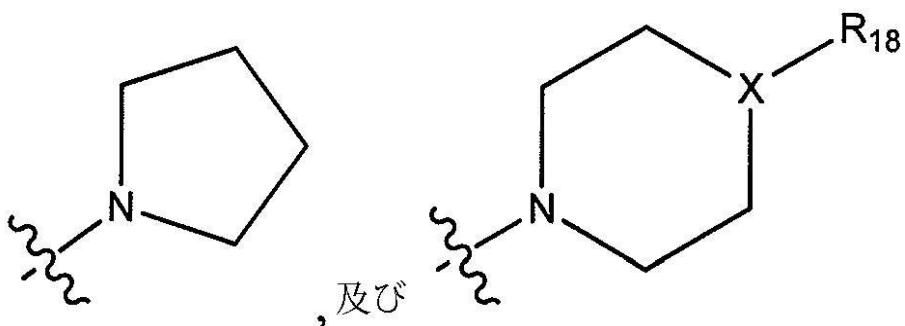


〔式中、

R_1 及び R_2 は、H、OH、ハロ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルコキシ、 $(R_{1\sim 6})(R_{1\sim 7})N-C_{1\sim 4}$ 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、

$R_{1\sim 6}$ 及び $R_{1\sim 7}$ はそれぞれ独立に $C_{1\sim 4}$ アルキル又はベンジルであるか、又は $R_{1\sim 6}$ 及び $R_{1\sim 7}$ 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】



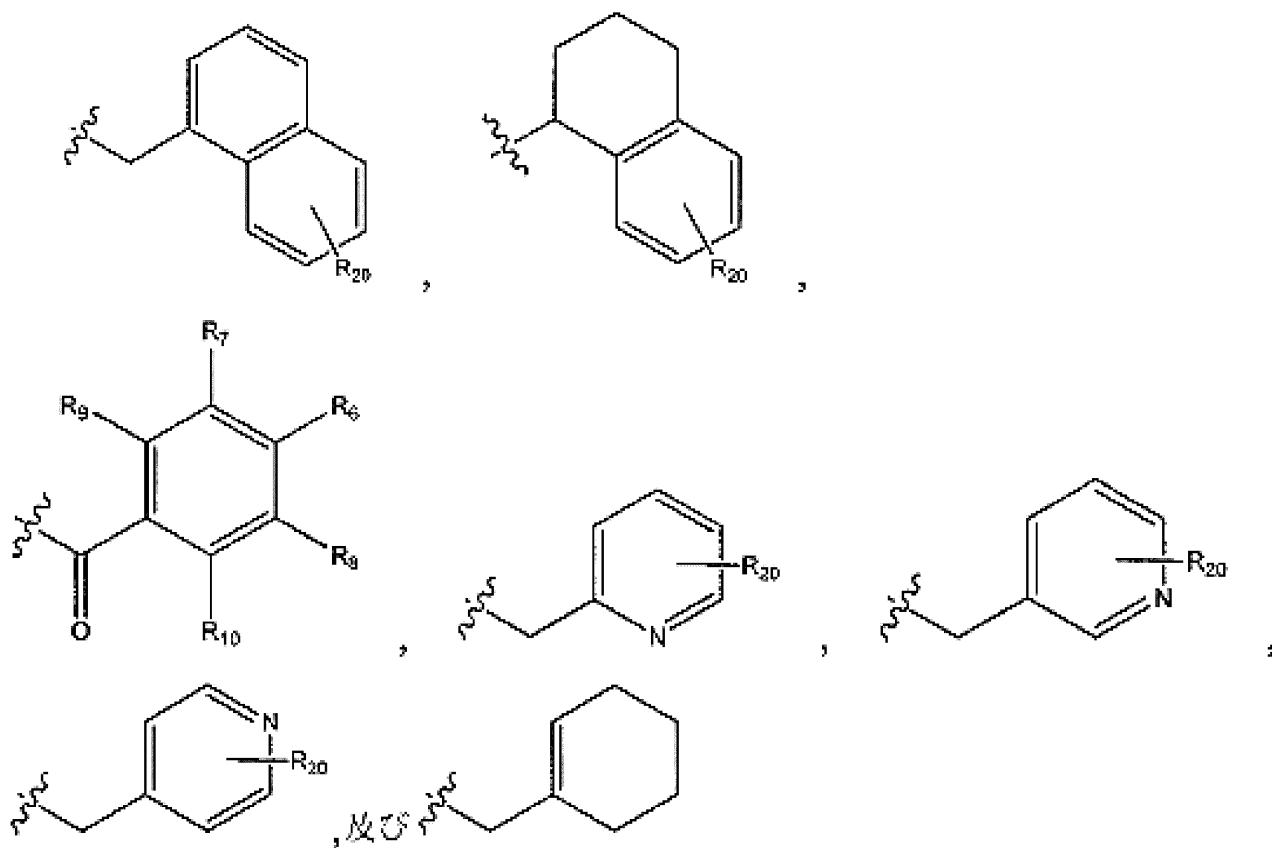
〔式中、

X は N 又は O であり、 $R_{1\sim 8}$ 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、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルコキシ、 $(R_{1\sim 6})(R_{1\sim 7})N-C_{1\sim 4}$ 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、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルコキシ、 $(R_{1\sim 6})(R_{1\sim 7})N-C_{1\sim 4}$ 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】



R₆、R₇、R₈、R₉、及びR₁₀は、H、ハロ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルキル、及びS(=O)₂～C₁～₆アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R₂₀はHであり、

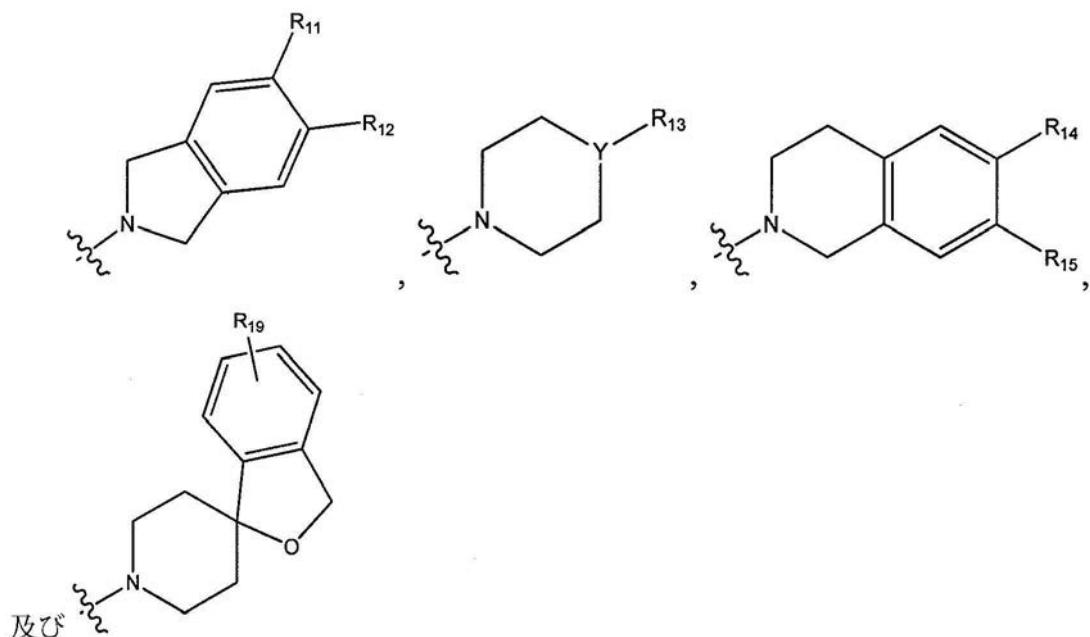
R₄はC₁～₆アルキルであり、

R₄’はH又はC₁～₆アルキルであり、

R₅は、H、C₁～₆アルキル、及びC(=O)O(C₁～₄アルキル)、C(=O)(C₁～₄アルキル)、又はC(=O)(C₁～₄ハロアルキル)であるか、又は、

R₃及びR₅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 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルからそれぞれ独立に選択され、

Y は C H 又は N であり、

R_{13} は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、非置換フェニル又は $C_{1\sim6}$ 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、

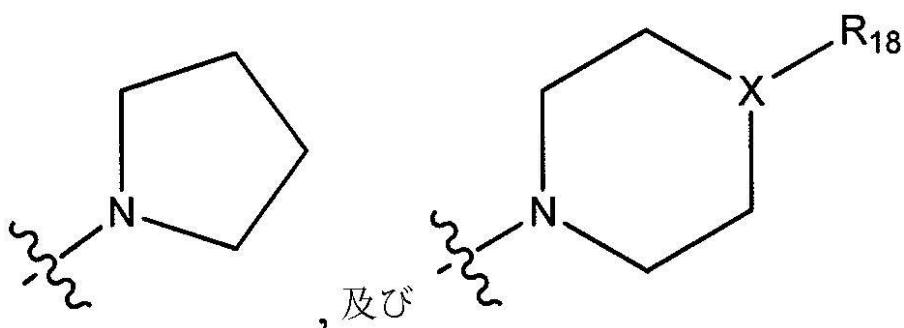
R_{19} は H である。】。

【請求項2】

R_1 及び R_2 が H、OH、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、(R_{16}) (R_{17}) $N-C_{1\sim4}$ 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 $C_{1\sim4}$ 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、

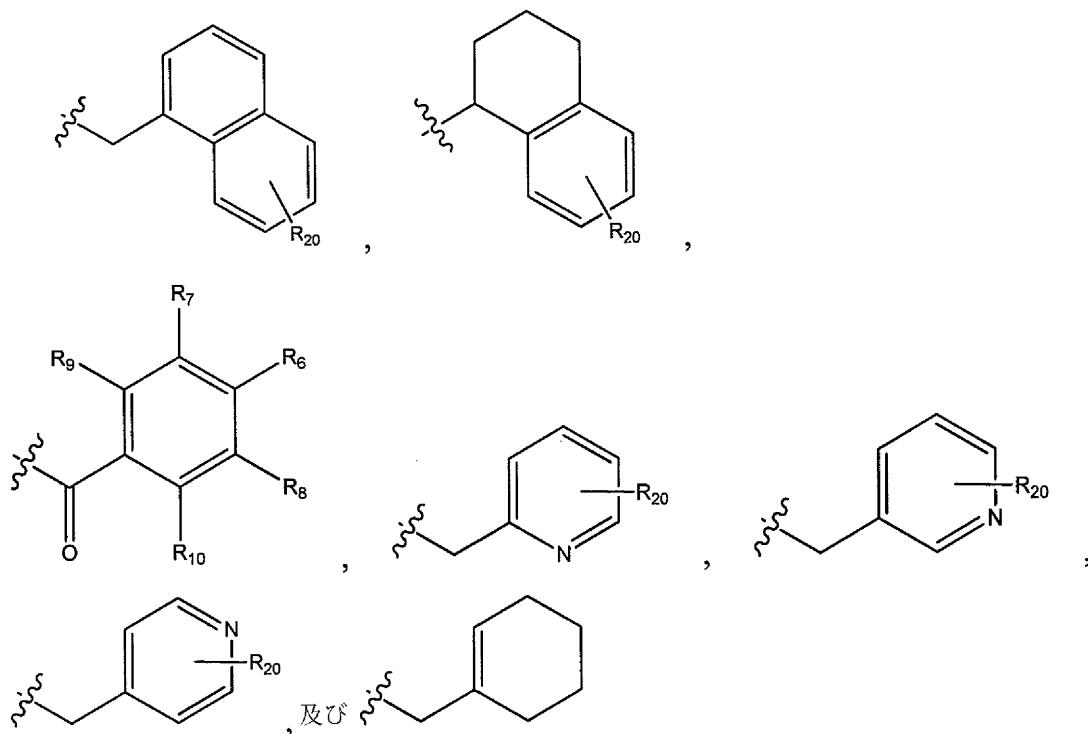
X が N 又は O であり、 R_{18} が存在しないか、又は H 又は非置換フェニルである。】

ここで、 R_1 が H である場合、 R_2 は OH、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、(R_{16}) (R_{17}) $N-C_{1\sim4}$ 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、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$

$C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $(R_{1-6})(R_{1-7})N - C_{1-4}$ 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_{1-10} は H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、及び $S(O)_2 - C_1 - C_6$ アルキルからそれぞれ独立に選択され、

R_{2-10} が H である。〕、

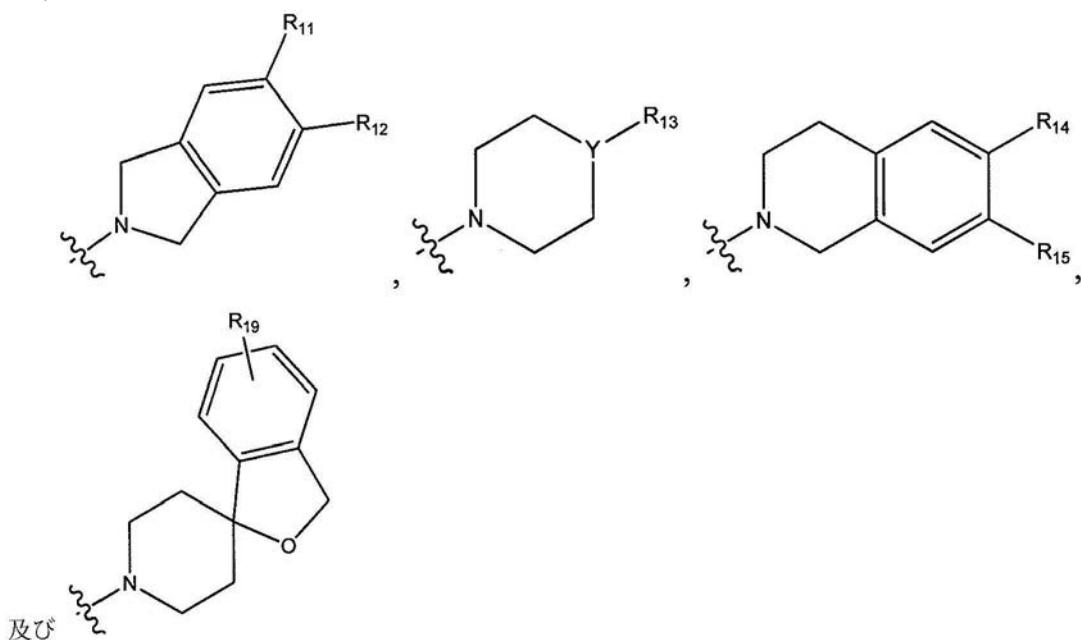
R_4 が $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_4 が H 又は $C_1 - C_6$ アルキルであり、及び

R_5 が H、 $C_1 - C_6$ アルキル、及び $C(O)O(C_1 - C_4$ アルキル)、 $C(O)(C_1 - C_4$ アルキル)、又は $C(O)(C_1 - C_4$ 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、

R₁₁ 及び R₁₂ は H、ハロ、及び C₁ - C₆ ハロアルキルからそれぞれ独立に選択され、

Y が C - H 又は N であり、

R₁₃ が H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、非置換フェニル又は C₁ - C₆ 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、

R₁₄ 及び R₁₅ が H 及びハロからそれぞれ独立に選択され、

R₁₉ が H である。〕、及び

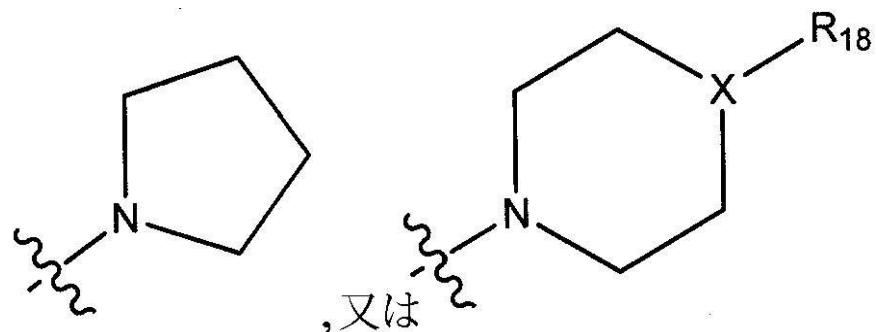
その薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R₁ が O - H、O - M e、F、C - Cl、C - F₃、(R₁₆) (R₁₇) N - エチレン - O - から選択され、ここで、

R₁₆ 及び R₁₇ がそれぞれメチル、イソプロピル、n - プチル又はベンジルであるか、又は R₁₆ 及び R₁₇ 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、

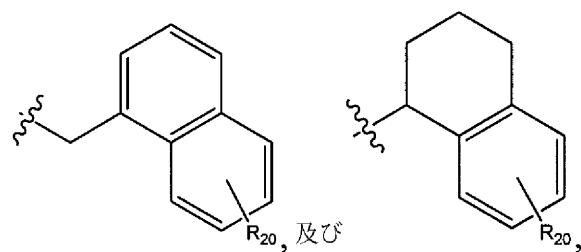
X が N 又は O であり、R₁₈ が存在しないか、又は非置換フェニルである。〕、

R₂ が H、C - Cl、F、C - F₃、O - M e、又は O - C - F₃ であり、

R₁ 及び R₂ が相互に連結されて、- O - C₁ - C₂ メチレン - O - 基を形成し、

R₃ が以下の式から選択され、

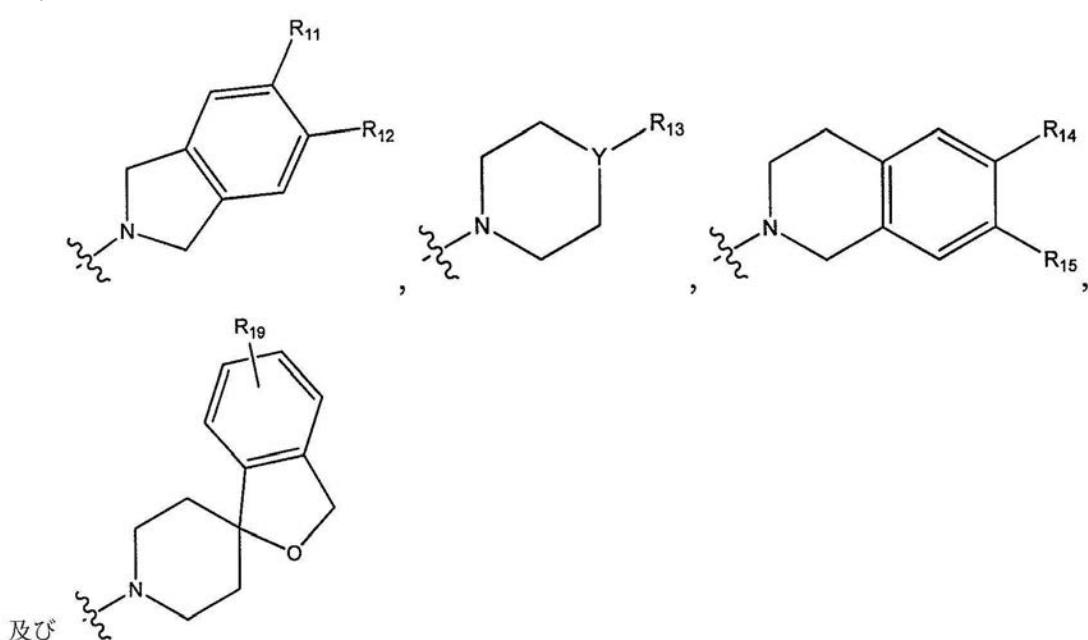
【化9】



〔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、

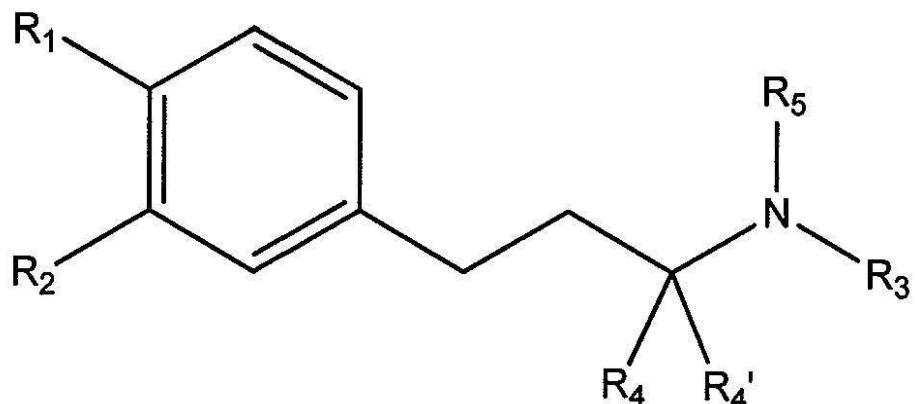
 R_{13} が H、Me、シクロヘキシリル、非置換フェニル又は CF_3 で置換したフェニル、又は非置換ベンジルであり、 R_{14} 及び R_{15} が H 及び Cl からそれぞれ独立に選択され、 R_{19} が H である。〕、及び

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11】



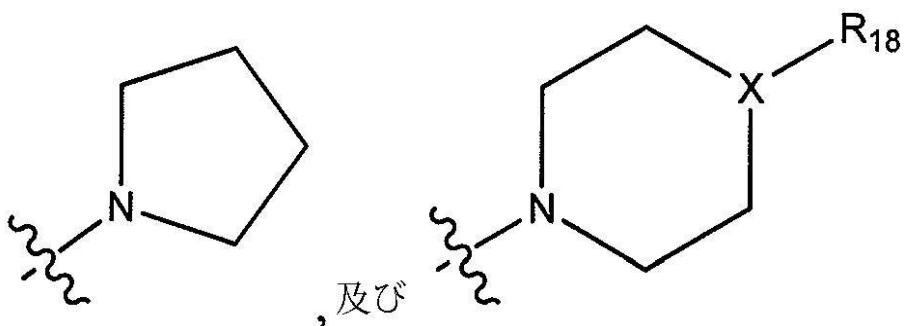
I

〔式中、

R₁ 及び R₂ は、H、OH、ハロ、C₁～₆ アルコキシ、C₁～₆ ハロアルキル、C₁～₆ ハロアルコキシ、(R₁～₆) (R₁～₇) N-C₁～₄ アルキレン-O-からそれぞれ独立に選択されるか、又は R₁ と R₂ が相互に連結して -O-C₁～₂ メチレン-O-基を形成し、ここで、

R₁～₆ 及び R₁～₇ はそれぞれ独立に C₁～₄ アルキル又はベンジルであるか、又は R₁～₆ 及び R₁～₇ 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12】



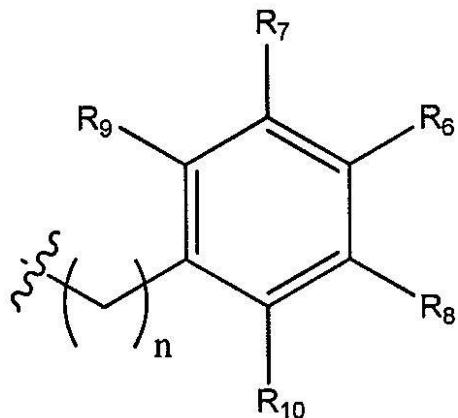
〔式中、

X は N 又は O であり、R₁～₈ は H 又は非置換フェニルである。〕

ここで、R₁ が H である場合、R₂ は OH、ハロ、C₁～₆ アルコキシ、C₁～₆ ハロアルキル、C₁～₆ ハロアルコキシ、(R₁～₆) (R₁～₇) N-C₁～₄ アルキレン-O-から選択され、R₂ が H である場合、R₁ は OH、ハロ、C₁～₆ アルコキシ、C₁～₆ ハロアルキル、C₁～₆ ハロアルコキシ、(R₁～₆) (R₁～₇) N-C₁～₄ アルキレン-O-から選択され、

R₃ が以下の式から選択され、

【化13】



〔式中、

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は H、ハロ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、及び $S(O)_2-C_{1\sim 6}$ 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 $C_{1\sim 6}$ アルキルであり、

R_4' が H 又は $C_{1\sim 6}$ アルキルであり、及び

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

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

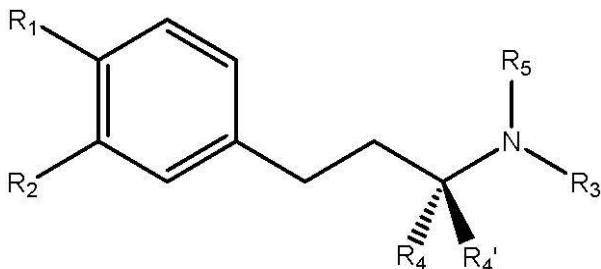
【請求項6】

$n = 2 \sim 4$ である、請求項4記載の化合物。

【請求項7】

式Ia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14】



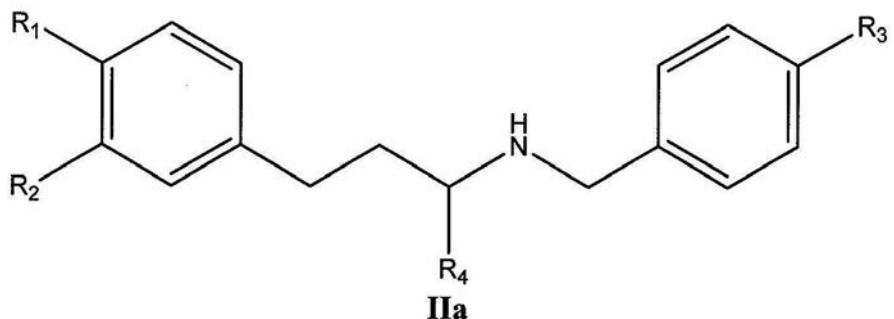
Ia

〔式中、 R_4' が H である。〕。

【請求項8】

式IIaの化合物又はその薬学的に許容可能な塩：

【化15】



〔式中、

R₁ がハロ、C₁ - C₆ ハロアルキル、又はOHであり、

R₂ がH、ハロ又はC₁ - C₆ ハロアルキルであるか、又はR₁ 及びR₂ が相互に連結されて-O-メチレン-O-基を形成し、

R₃ がC₁ - C₆ ハロアルキルであり、

R₄ がC₁ - C₆ アルキルである。〕。

【請求項9】

R₁ がCl、F、CF₃、又はOHであり、

R₂ がH、Cl、F、CF₃ であるか、又はR₁ 及びR₂ が相互に連結されて-O-エチレン-O-基を形成し、

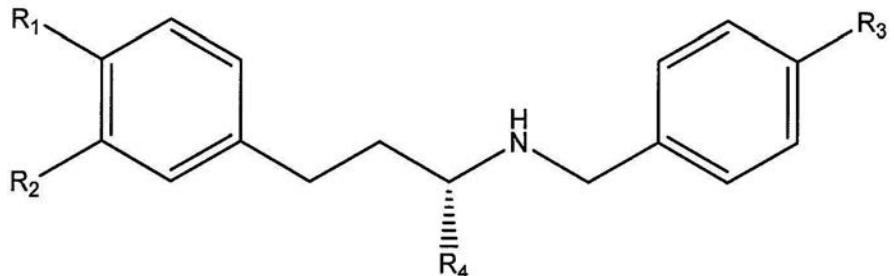
R₃ がCF₃ であり、又は

R₄ 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IIb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16】

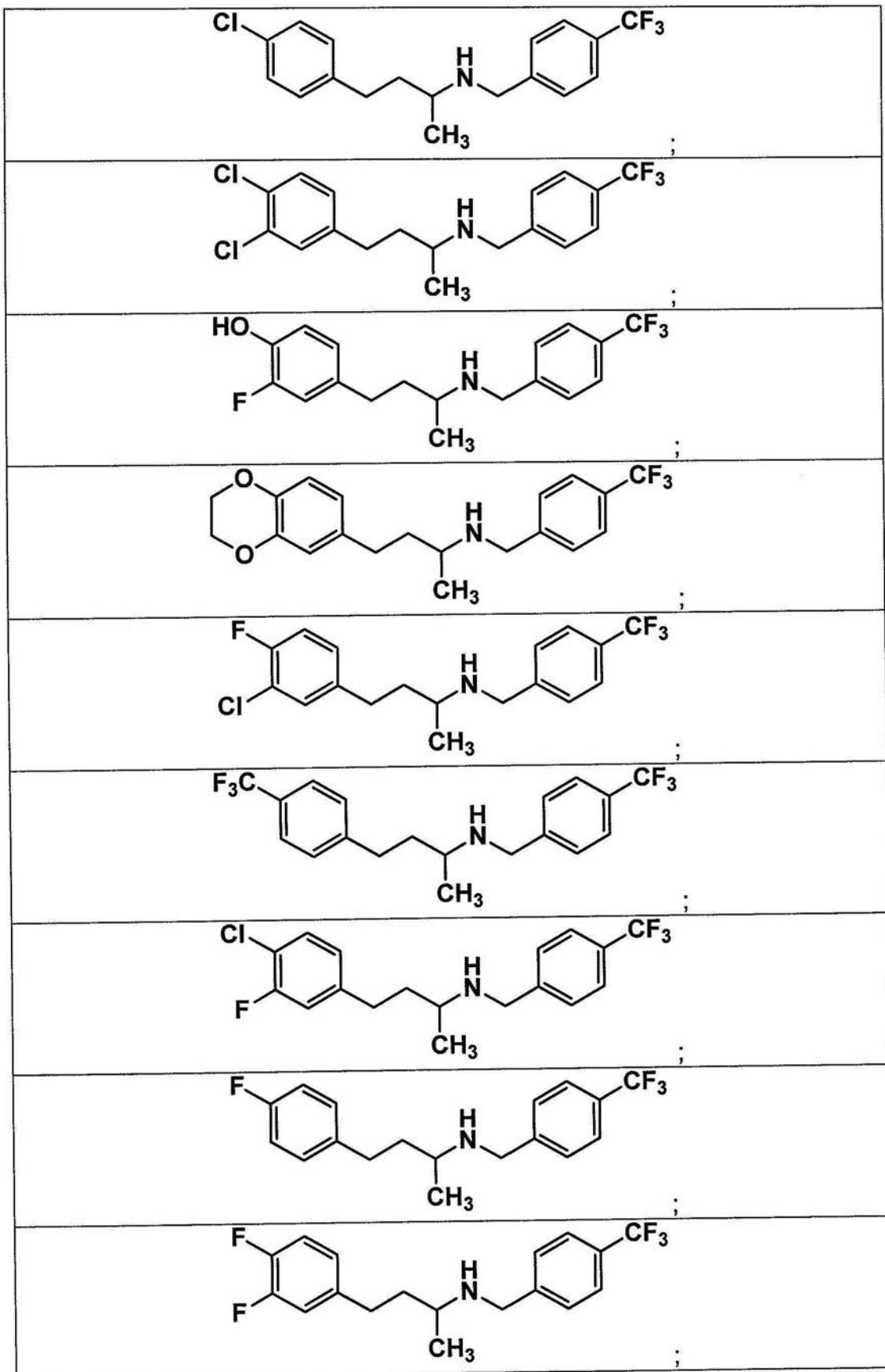
**IIb**

〔式中、R₁ ~ R₄ は請求項8に記載の通りである。〕。

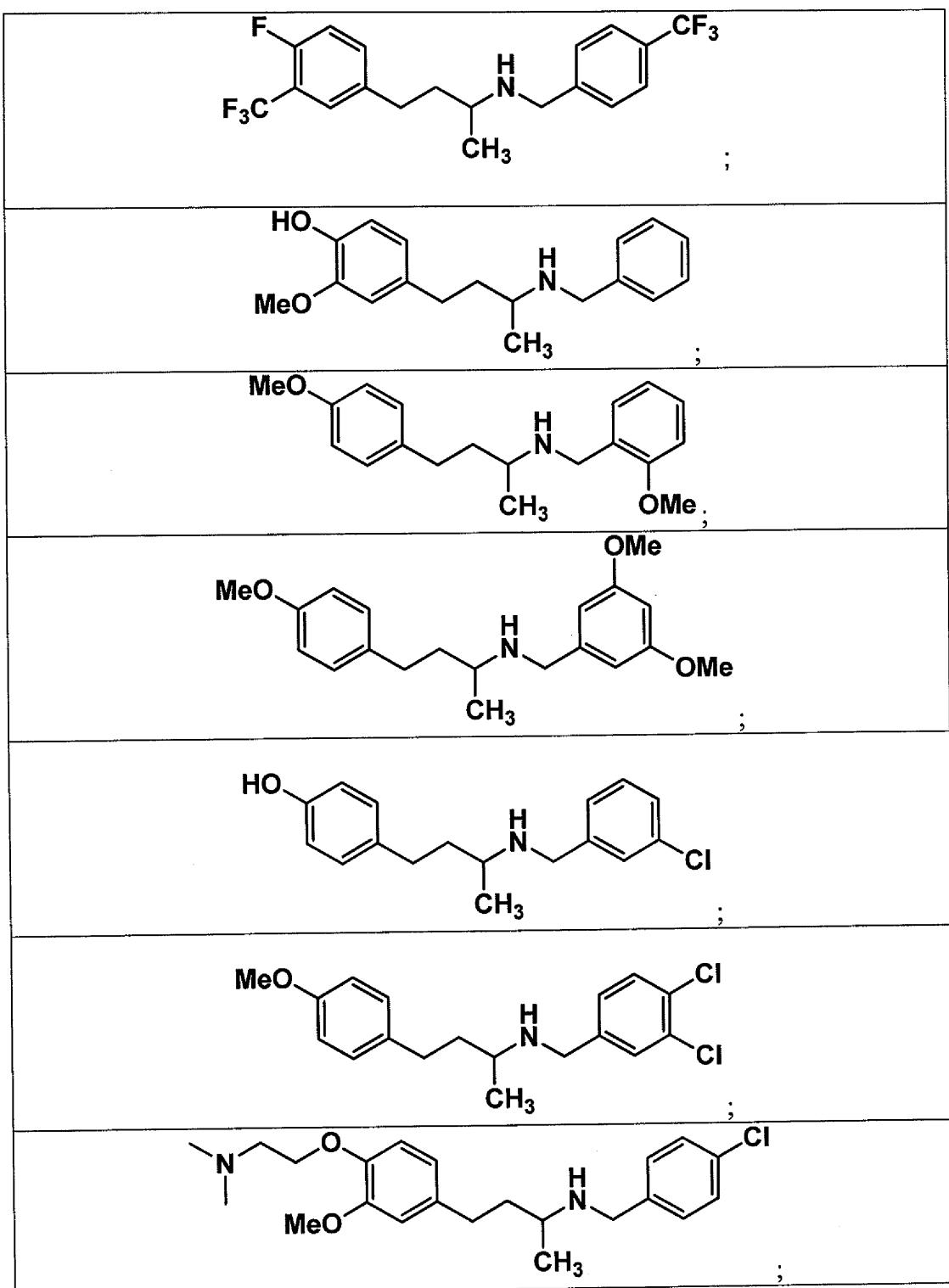
【請求項11】

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：

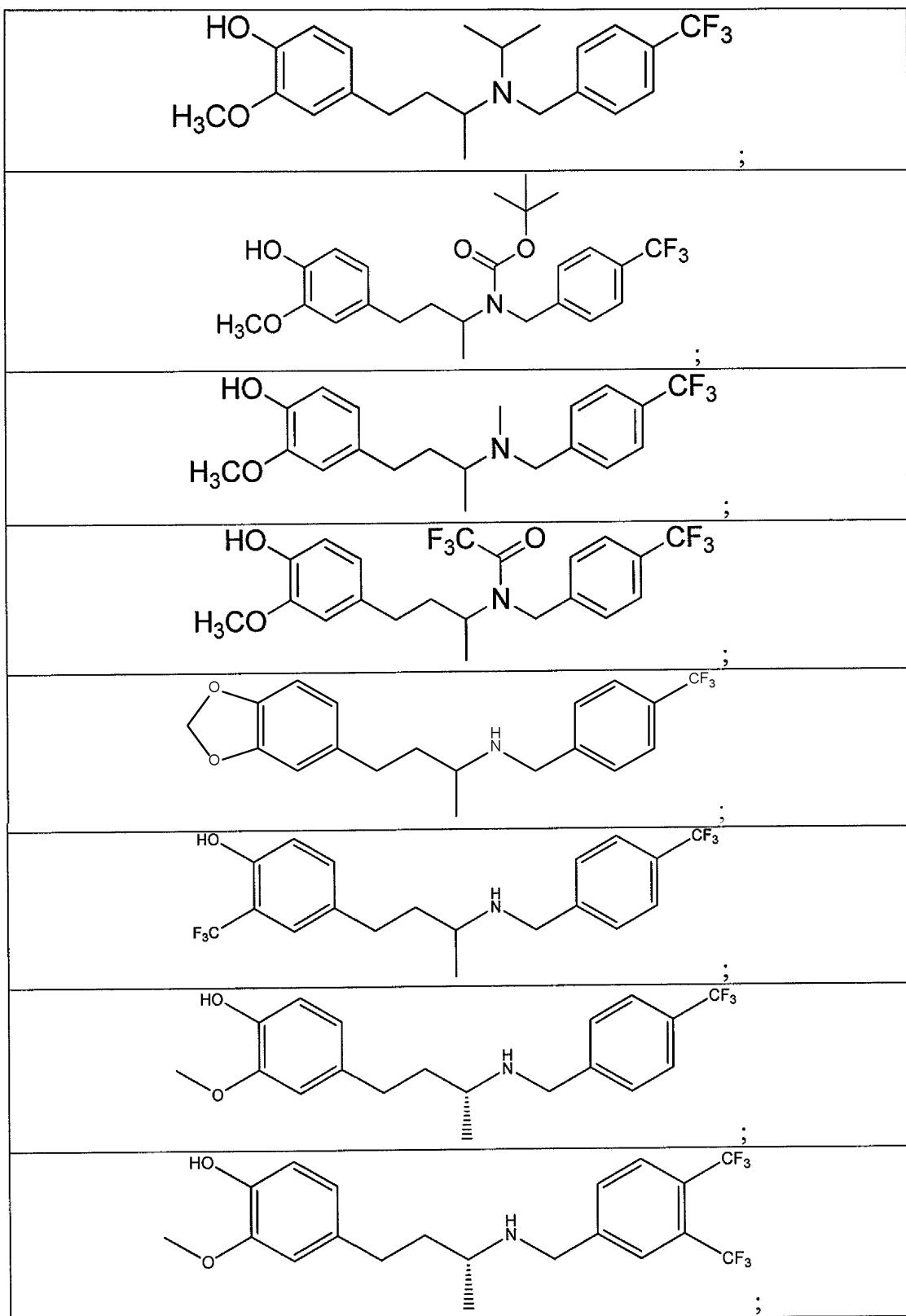
【化17】



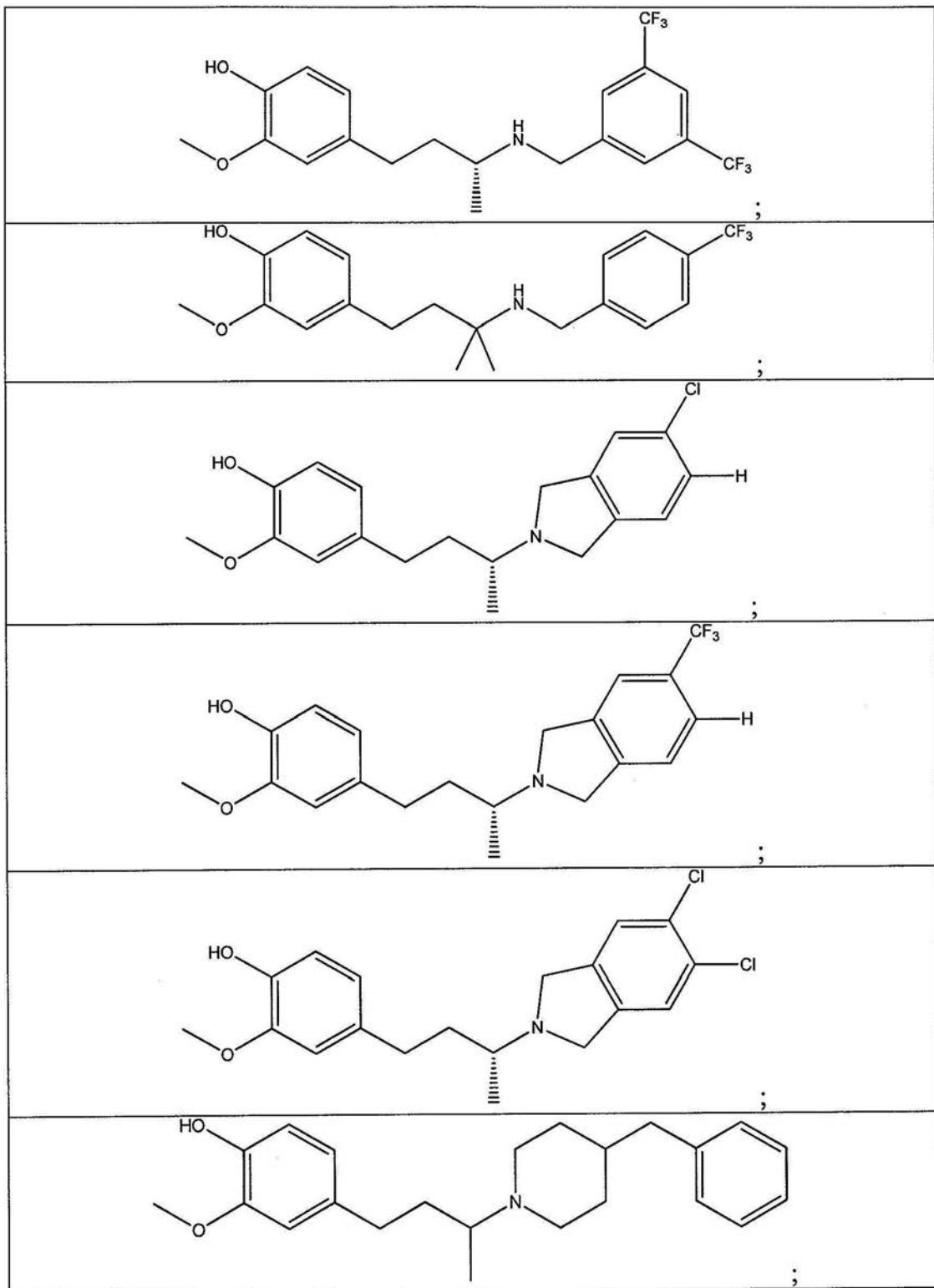
【化18】



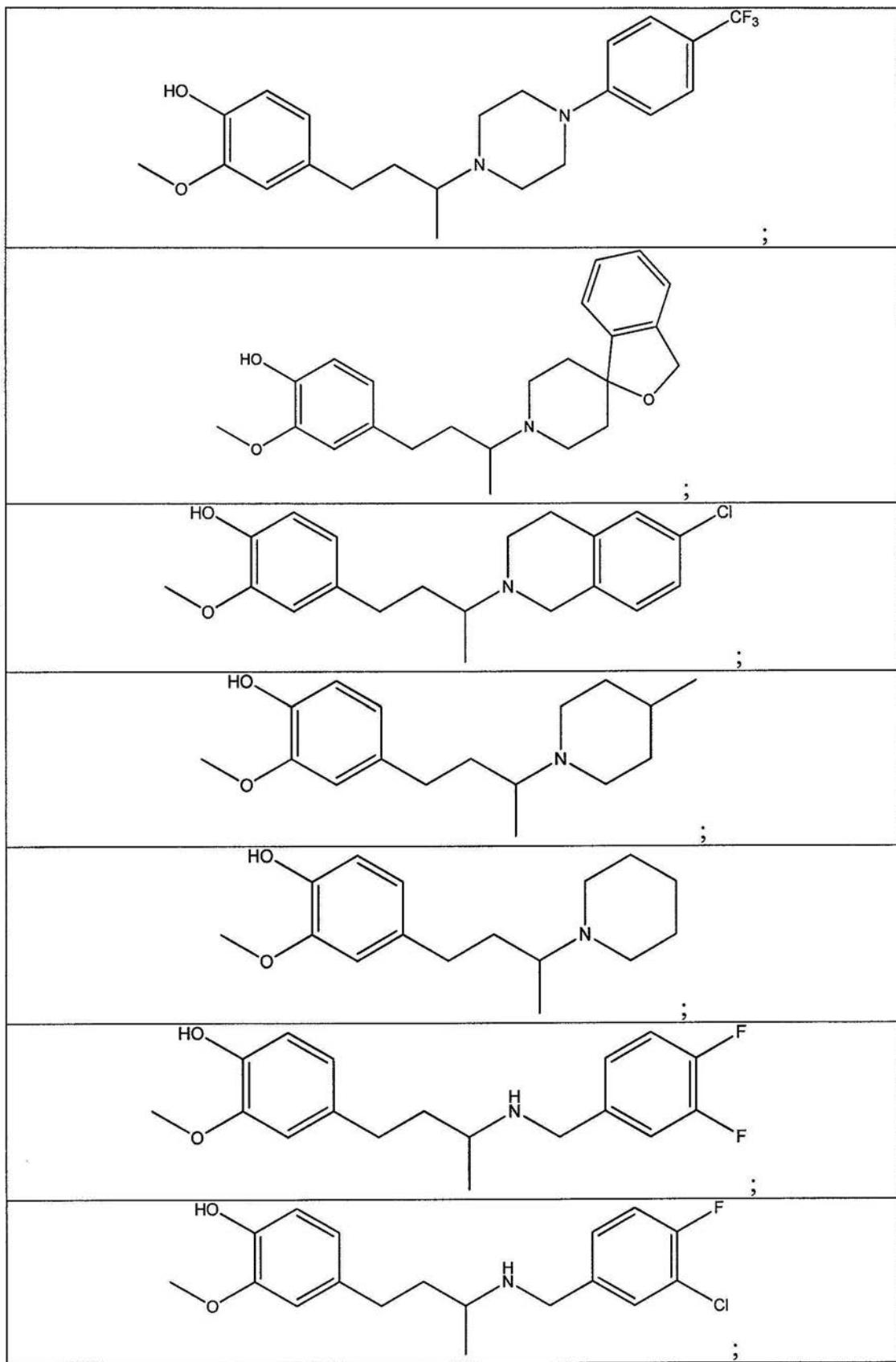
【化19】



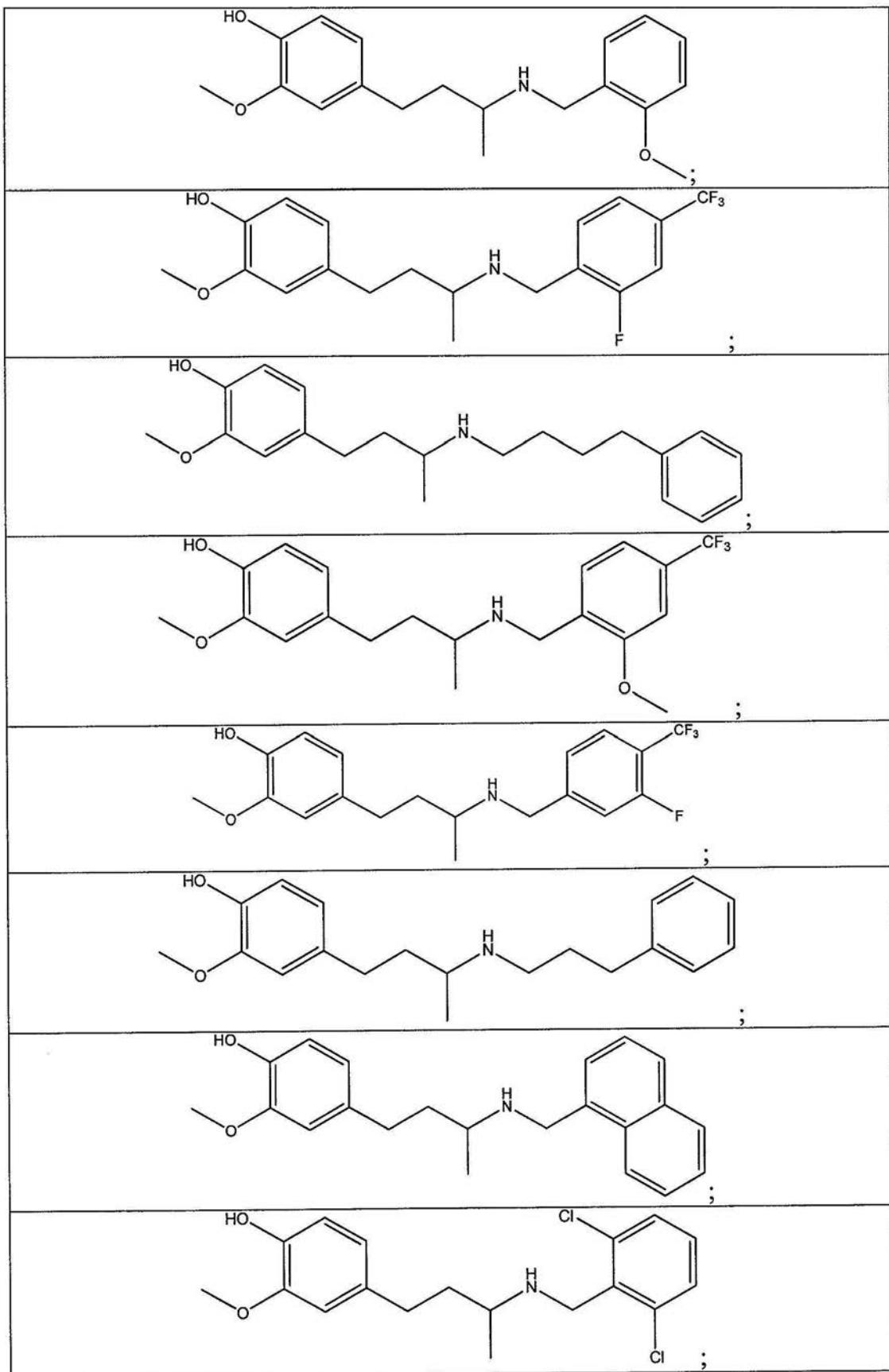
【化 2 0】



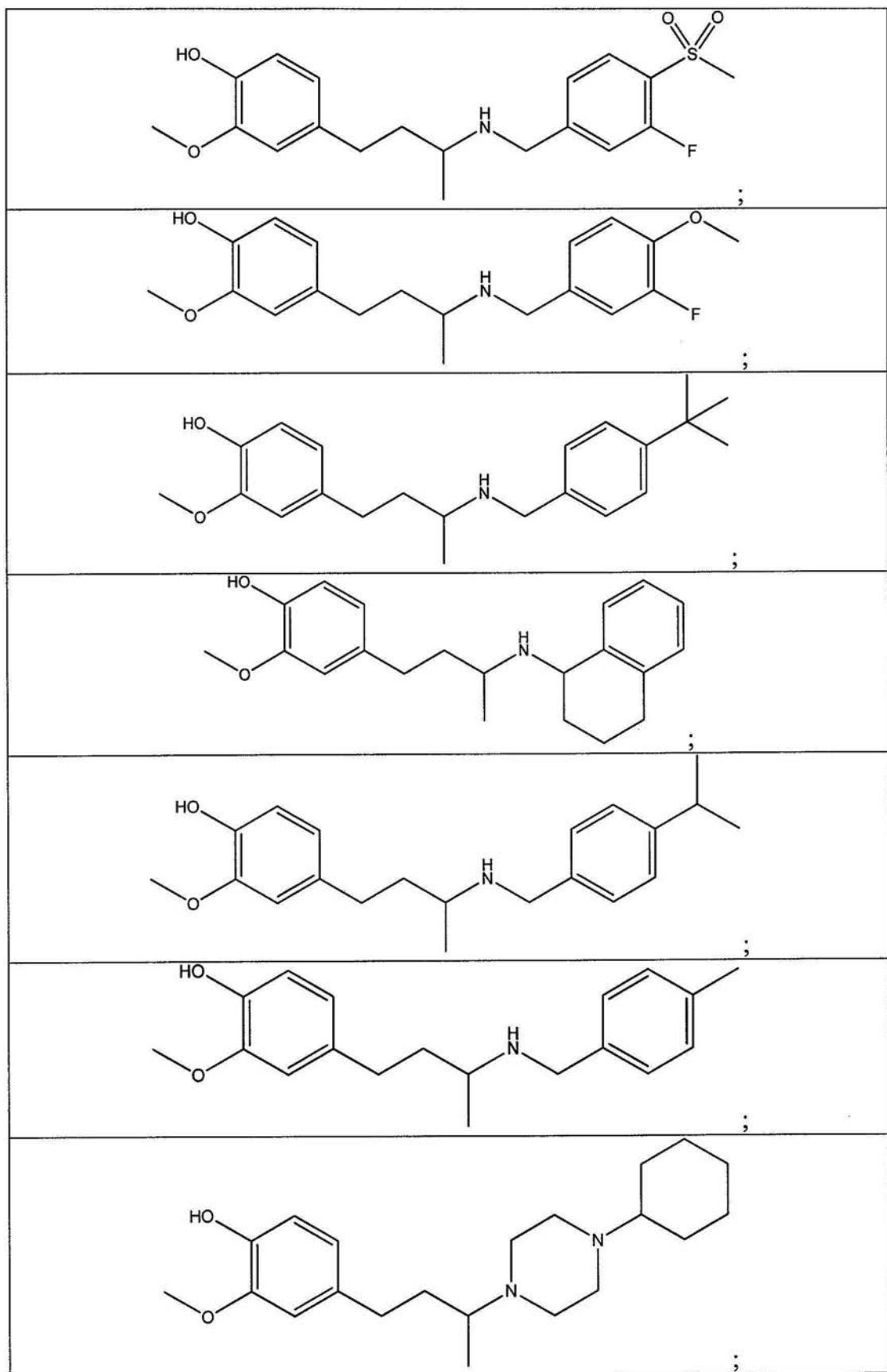
【化 2 1】



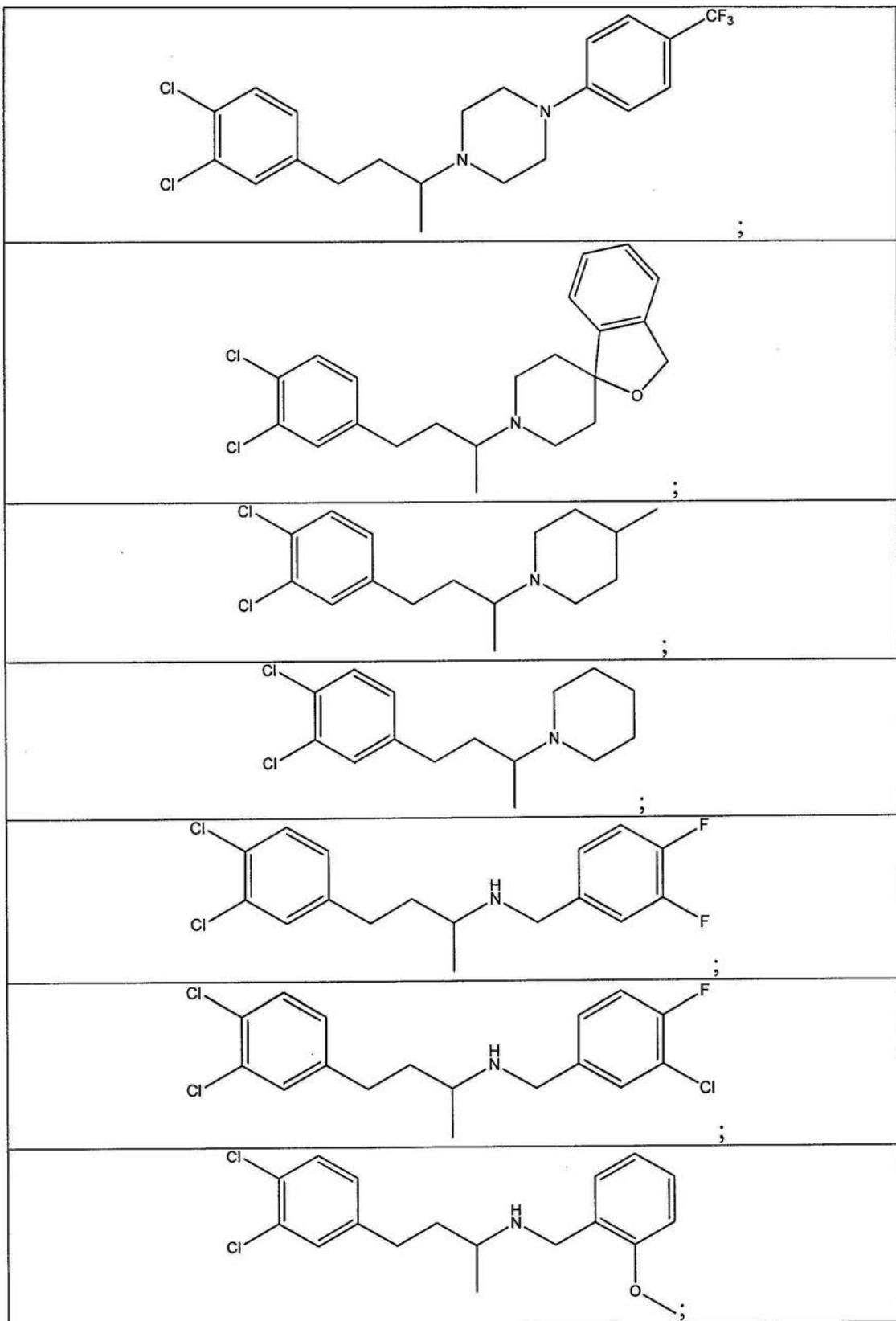
【化 2 2】



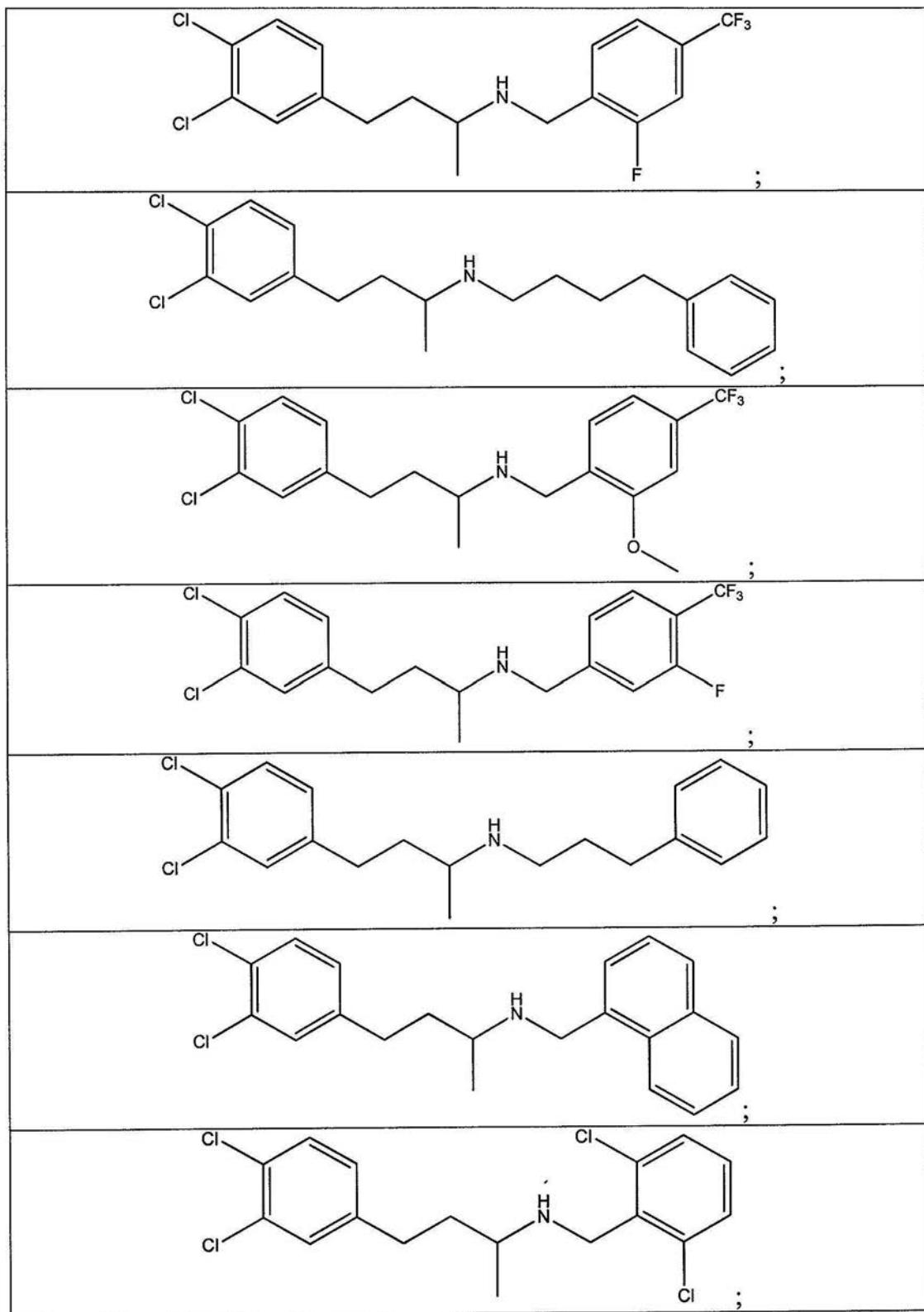
【化 2 3】



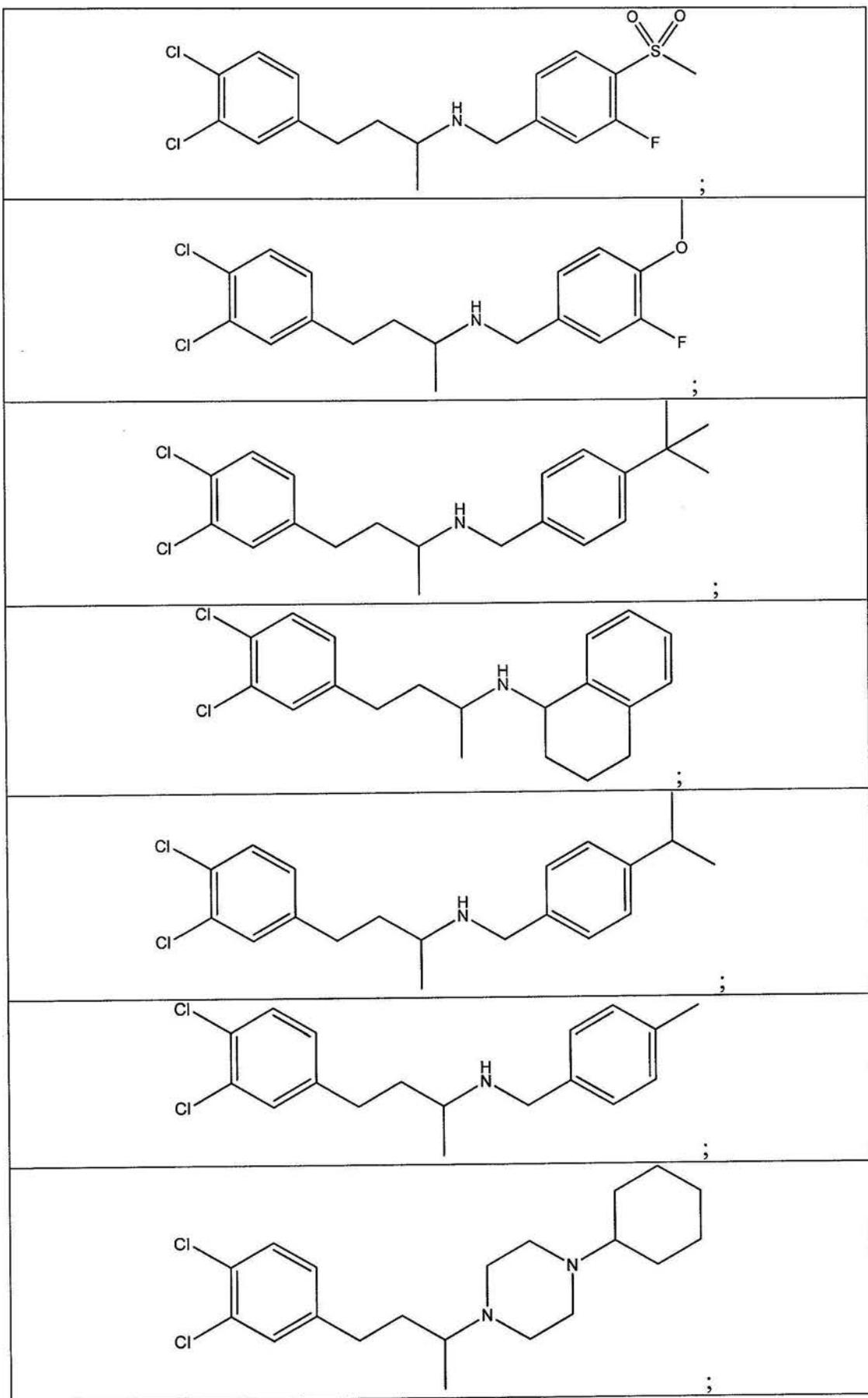
【化 2 4】



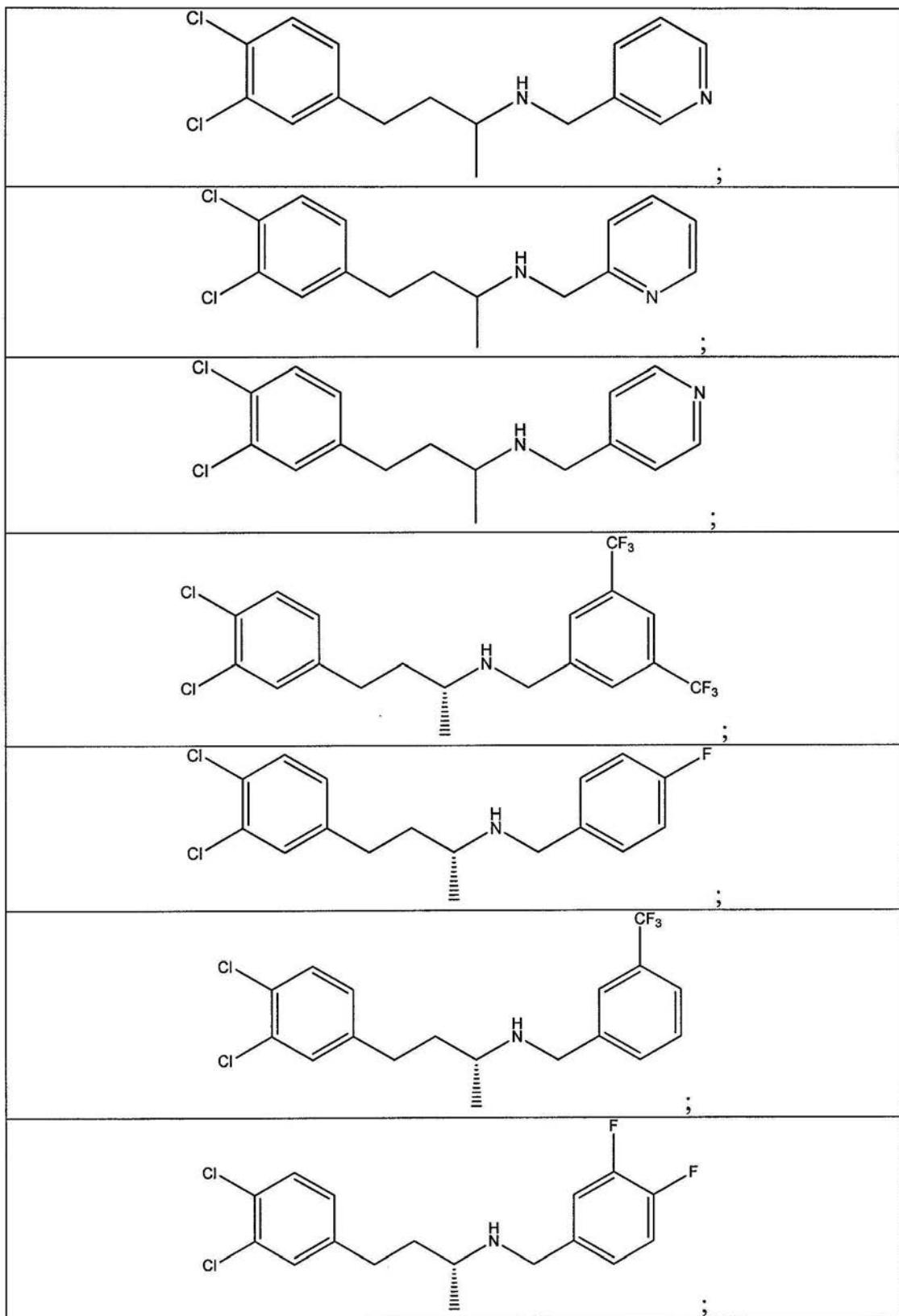
【化 2 5】



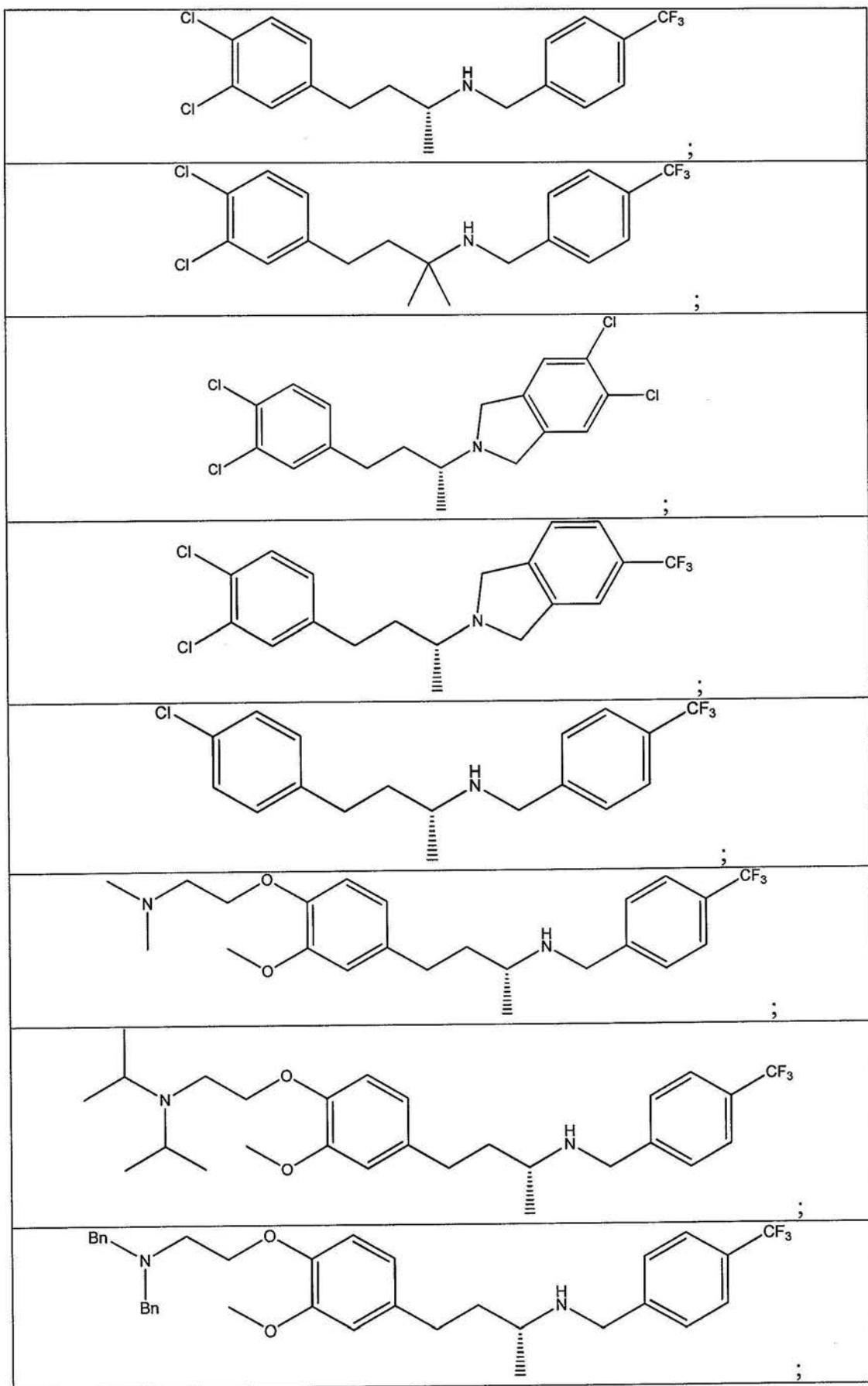
【化 2 6】



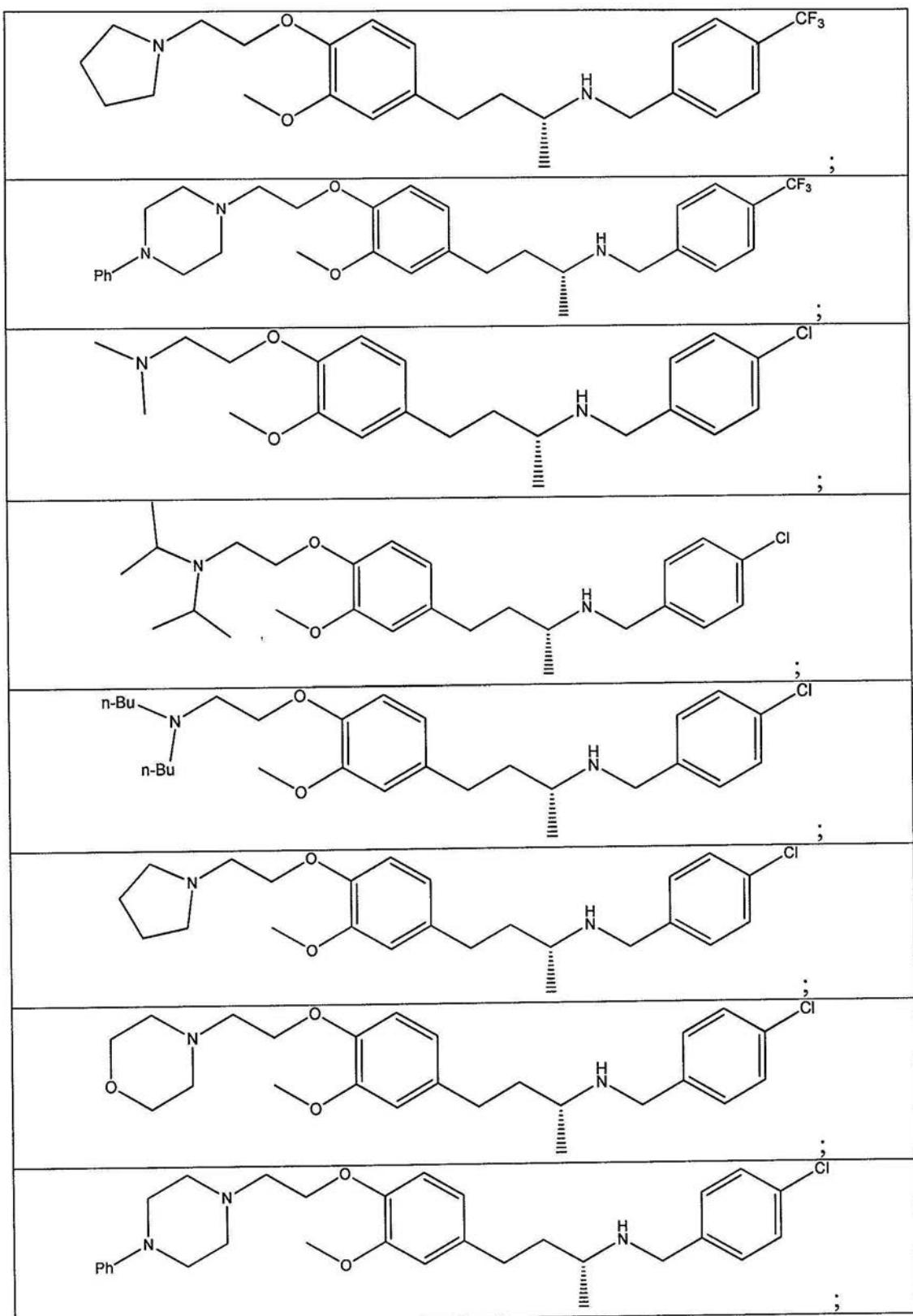
【化 27】



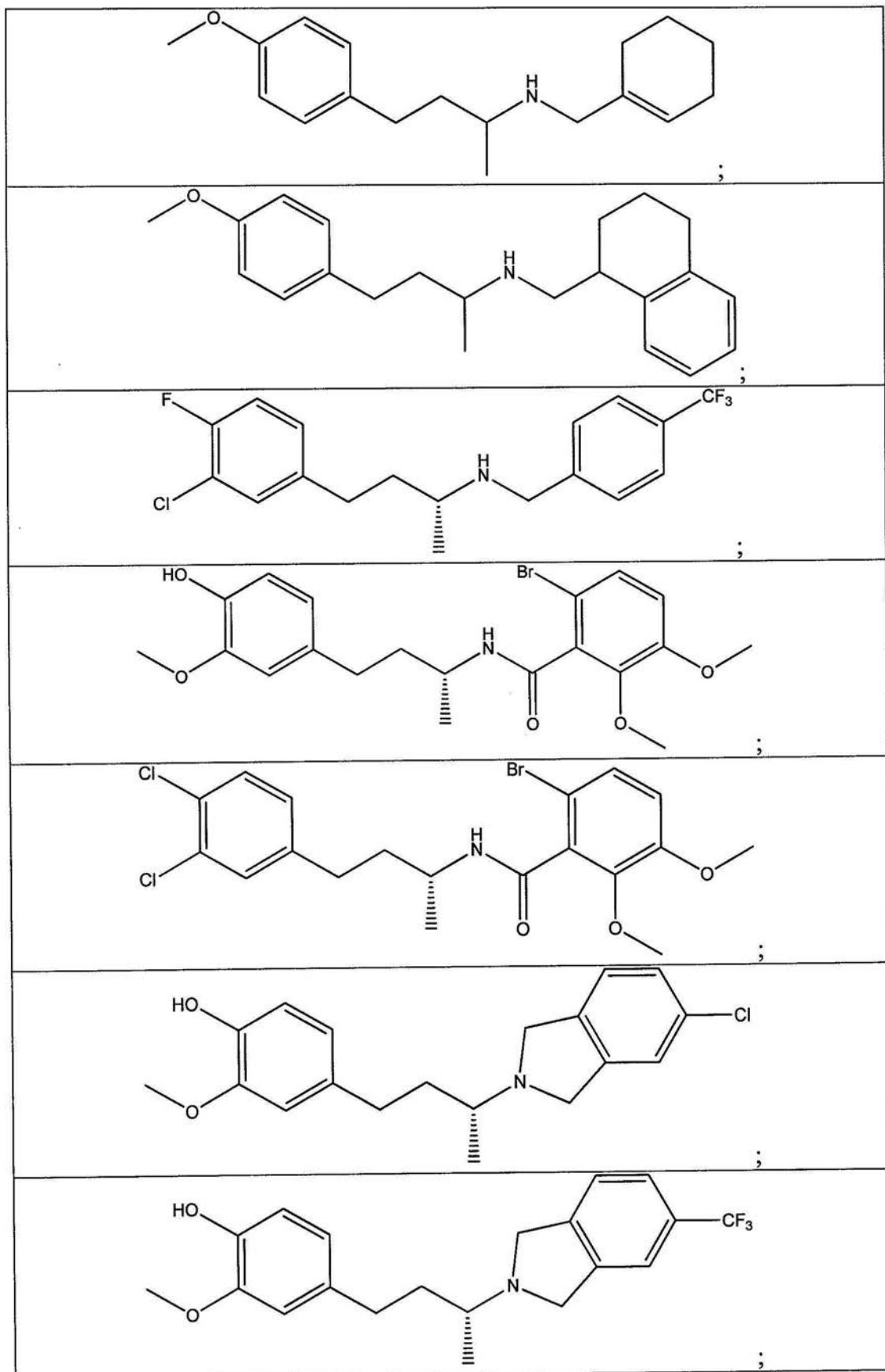
【化 2 8】



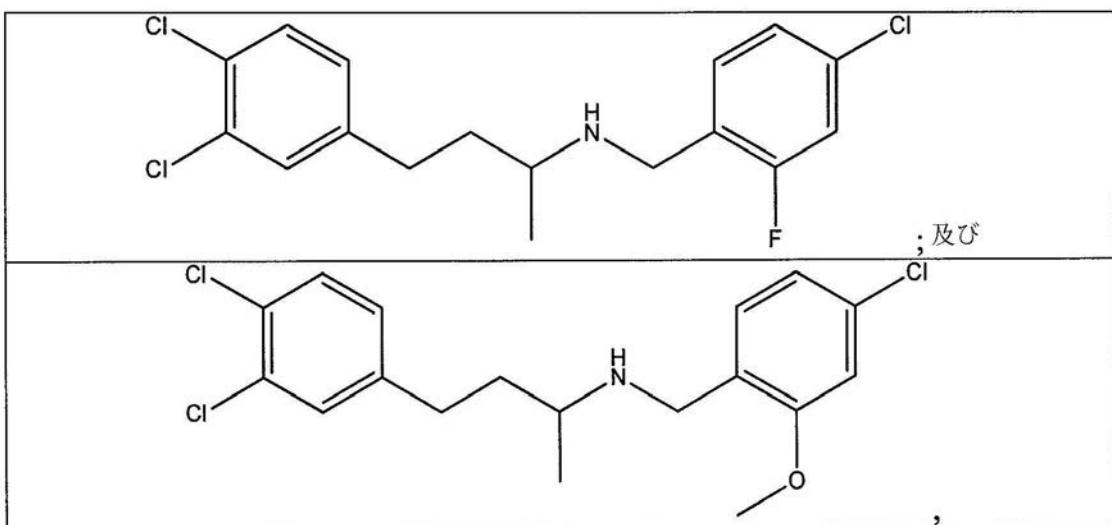
【化 2 9】



【化 3 0】

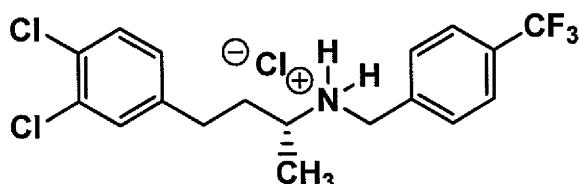


【化31】



【請求項12】

前記化合物は以下の化合物群から選択される、請求項11に記載の化合物：
【化32】



【請求項13】

以下の化合物である、請求項11に記載の化合物

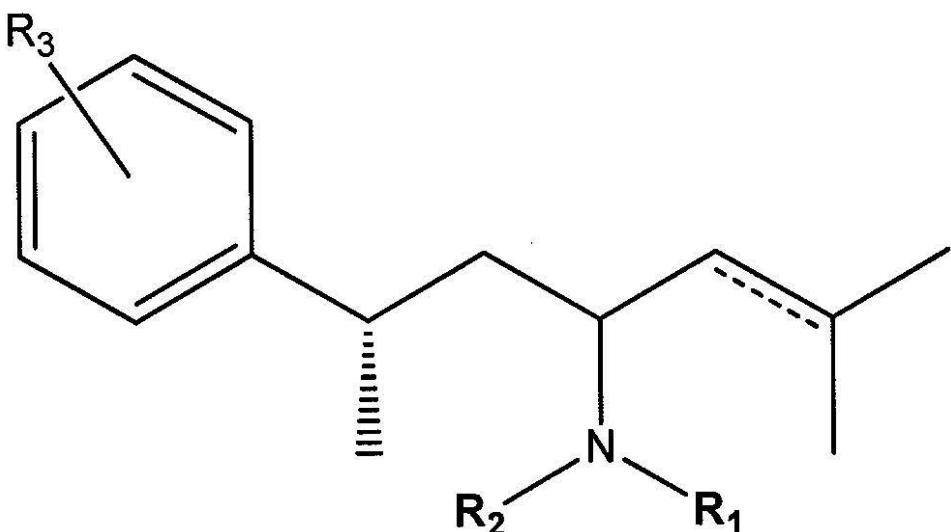
【化33】



【請求項14】

式VIIIAの化合物又はその薬学的に許容可能な塩：

【化34】



VIIIa

〔式中、

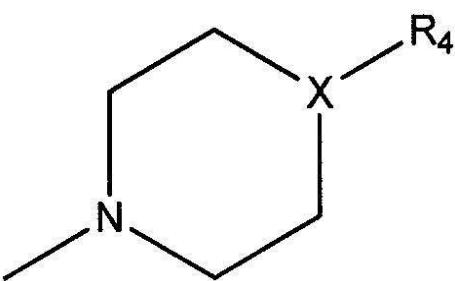
【数1】

は、単結合であり、

R₁ 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、

R₂ は H であるか、又はR₁ 及び R₂ が窒素とともに以下の環を形成し、

【化35】



式中、

X は C H、N、又は O であり、

R₄ 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、

R₃ 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】

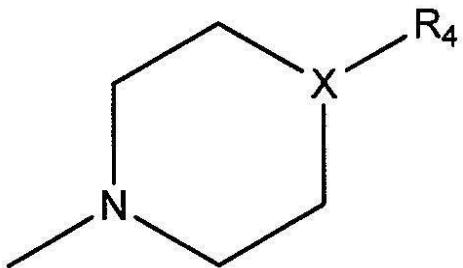
が、単結合であり、

R_1 がイソブチル、ベンジル、又はクロロ、メチル、若しくは C_6F_5 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 3 6】



〔式中、

X が C H、N、又は O であり、

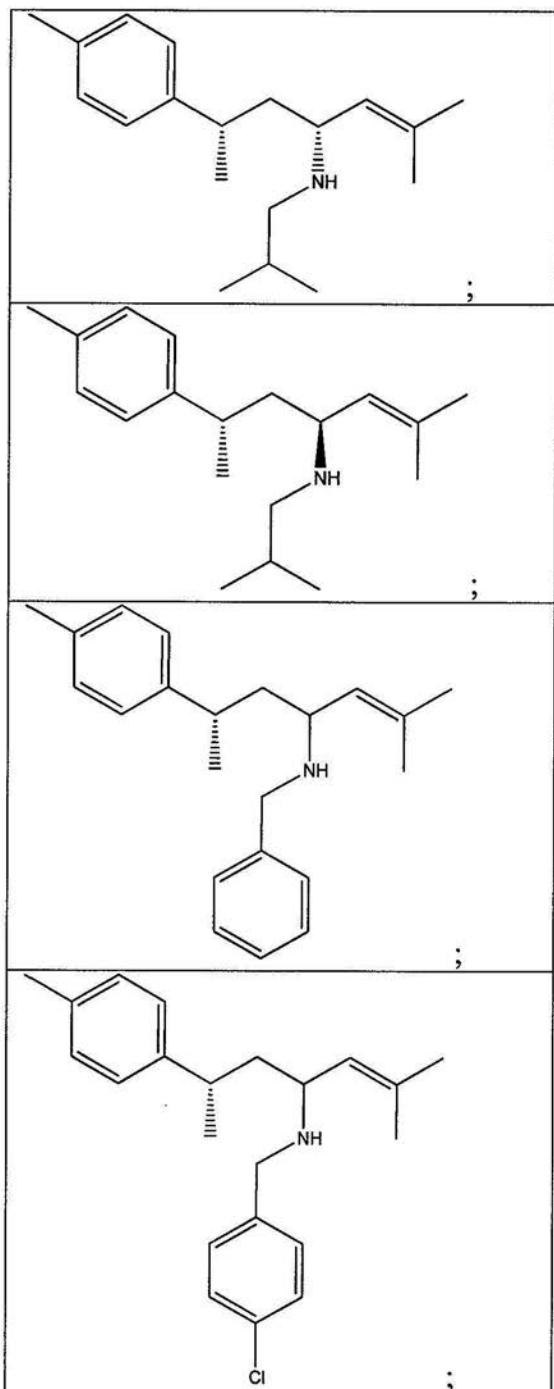
R_4 が存在しないか、又は H、イソプロピル、又は非置換フェニルである。〕、

R_3 がオルト - Me、メタ - Me、パラ - Me、パラ - F、パラ - $O_2C_6F_5$ 、又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 4 に記載の化合物。

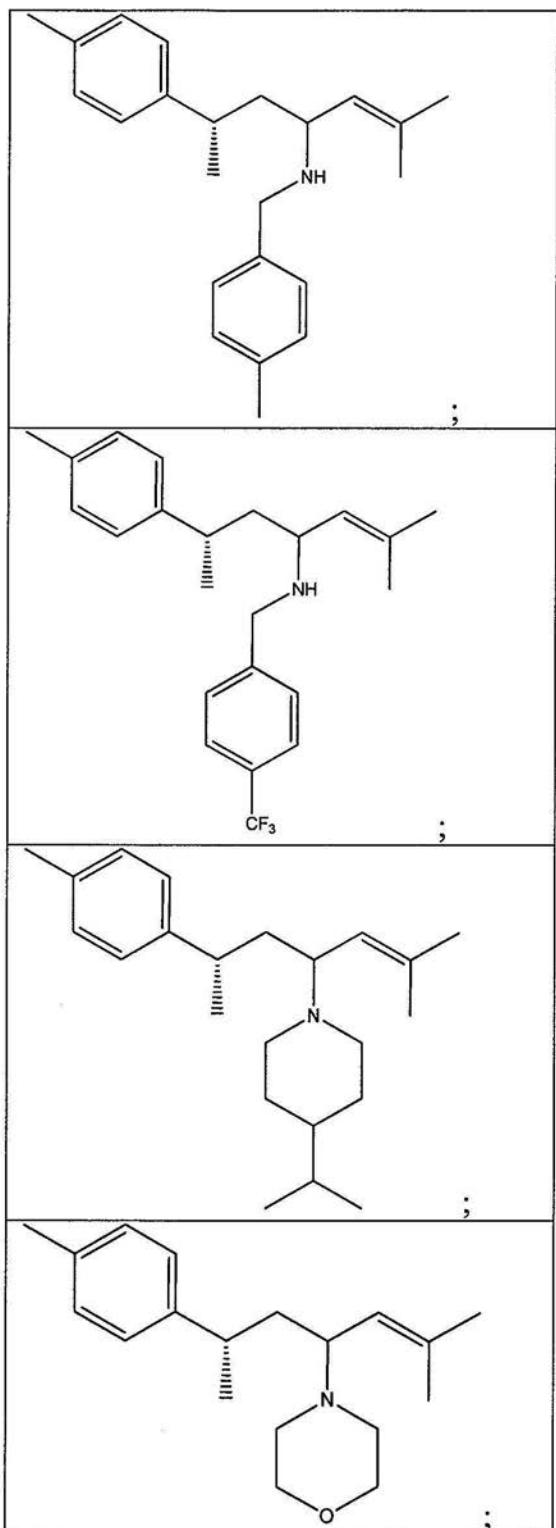
【請求項 1 6】

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：

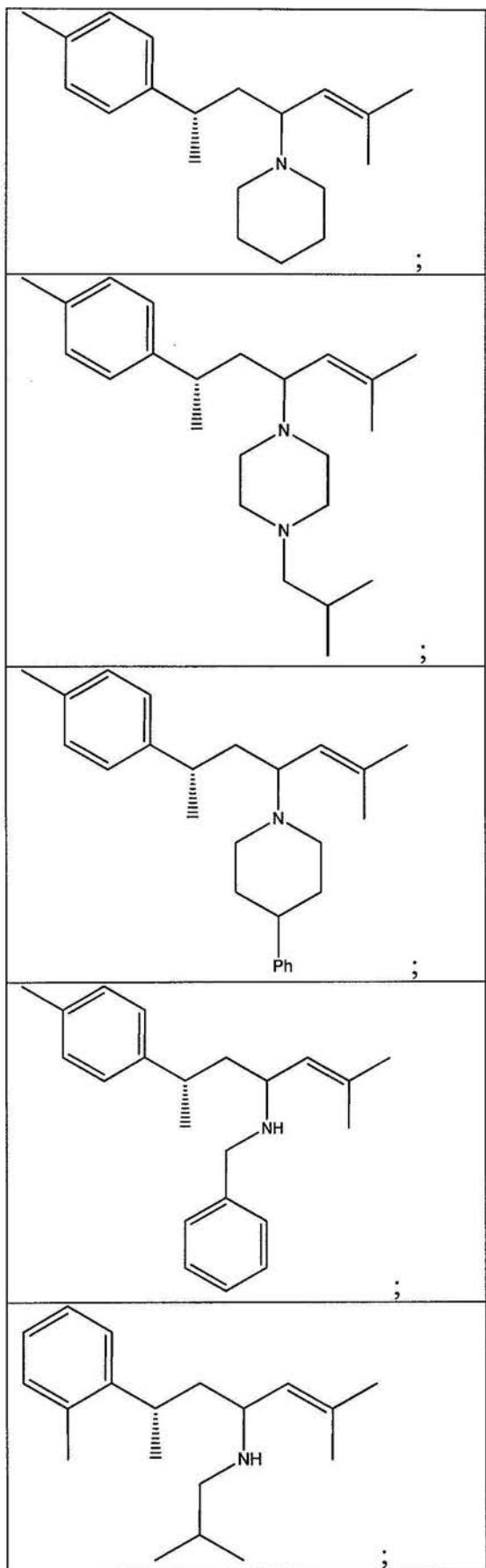
【化 3 7】



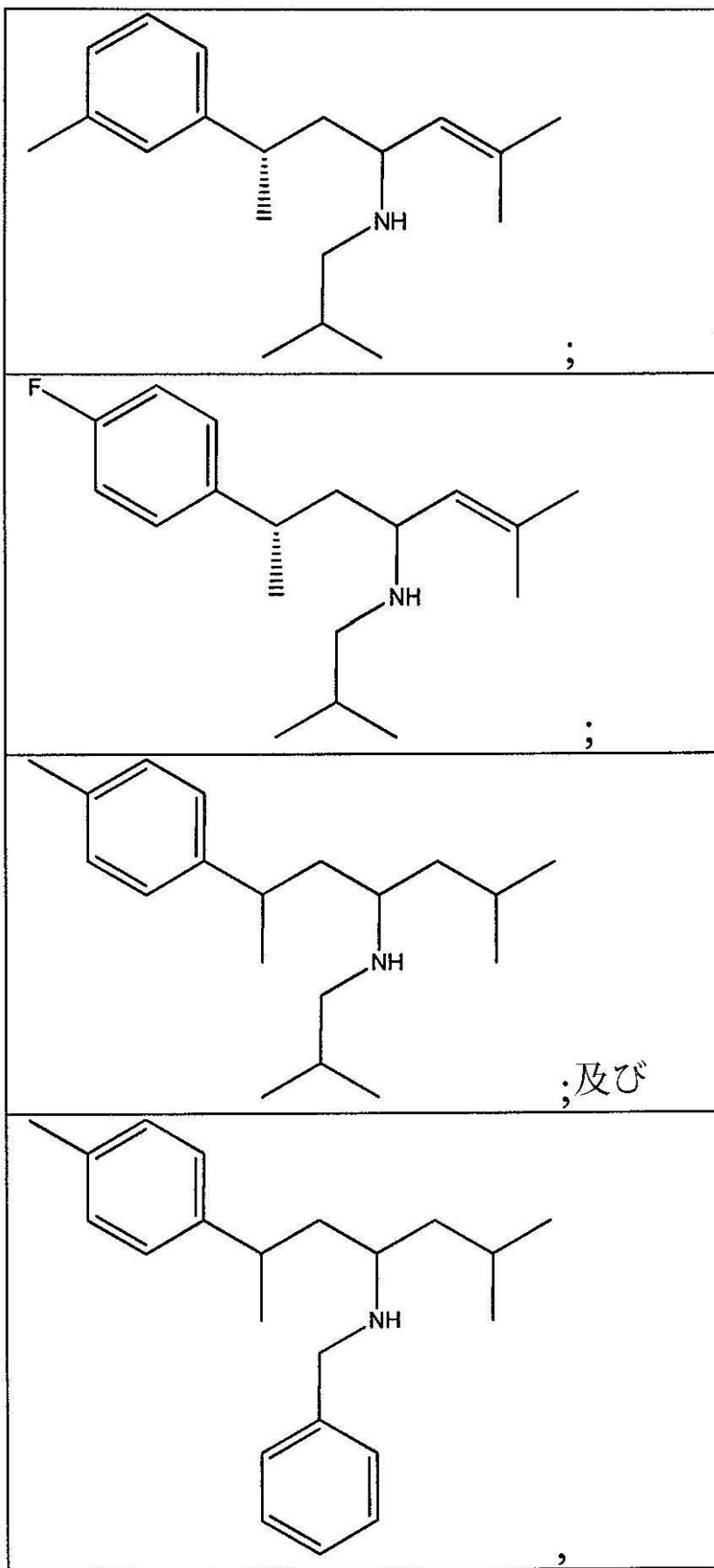
【化 3 8】



【化 3 9】



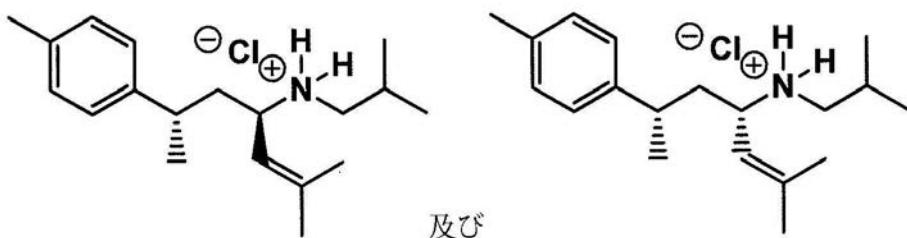
【化 4 0】



【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：

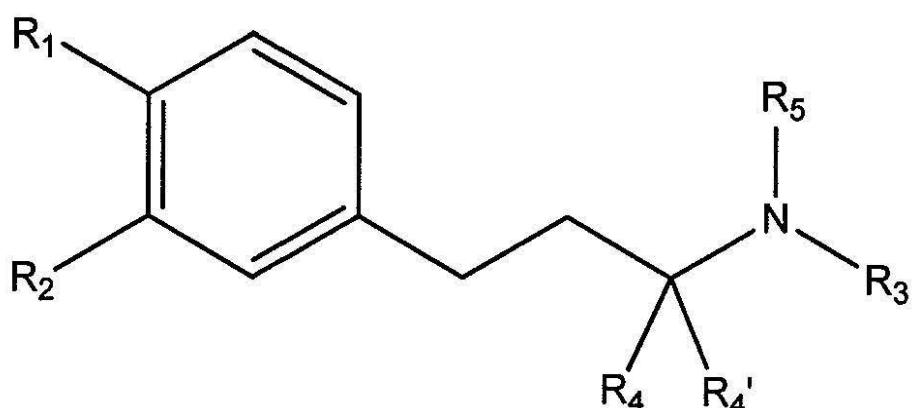
【化 41】



【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】

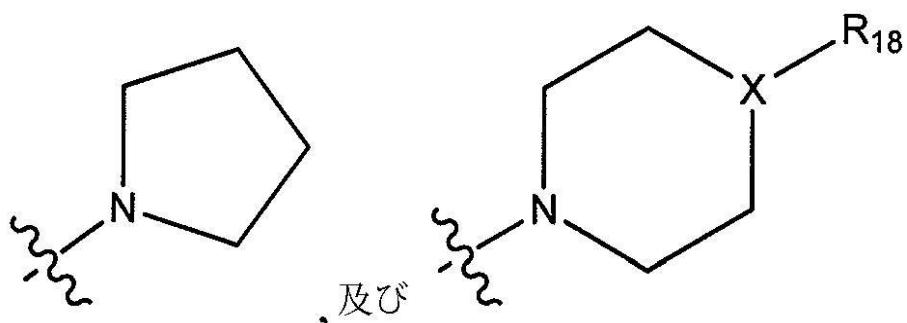
**I**

[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】



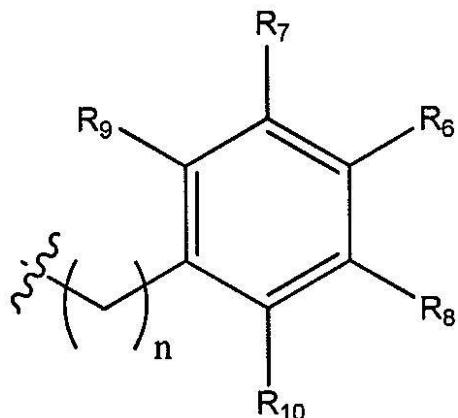
[式中、

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、R₁がHである場合、R₂はハロ、(R₁₋₆)(R₁₋₇)N-C₁₋₄アルキレン-O-から選択され、R₂がHである場合、R₁はハロ、(R₁₋₆)(R₁₋₇)N-C₁₋₄アルキレン-O-から選択され、

R₃が以下の式から選択され、

【化44】



〔式中、

R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀はH、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、及びS(O)₂-C₁₋₆アルキルからそれぞれ独立に選択され、

nが1である。〕、

R₄がC₁₋₆アルキルであり、

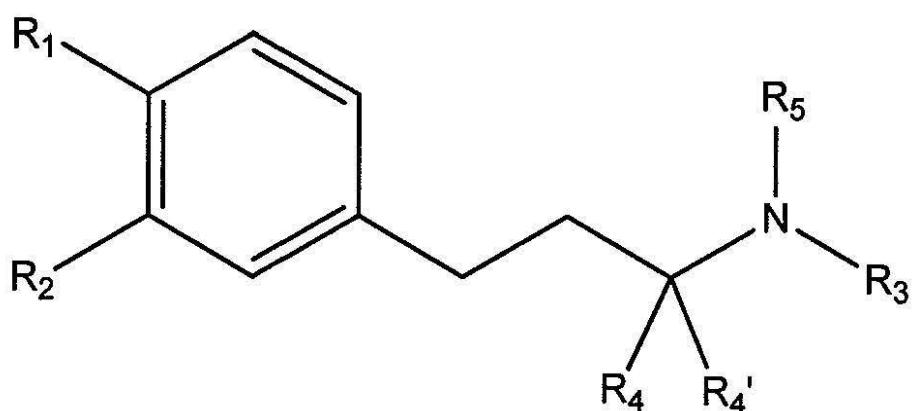
R_{4'}がH又はC₁₋₆アルキルであり、及び

R₅がH、C₁₋₆アルキル、及びC(O)O(C₁₋₄アルキル)、C(O)(C₁₋₄アルキル)、又はC(O)(C₁₋₄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45】



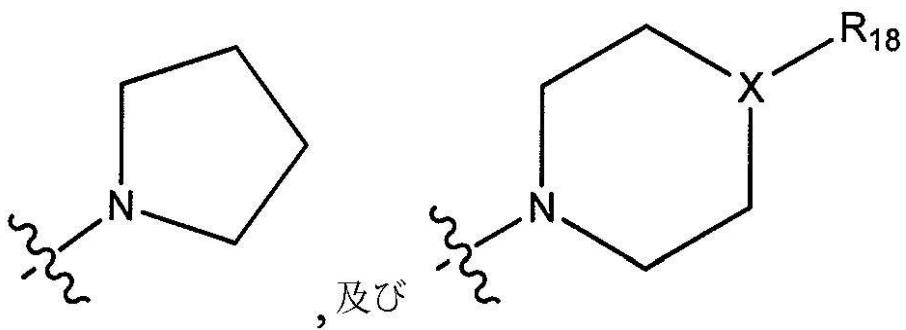
I

〔式中、

R₁及びR₂は、H、(R₁₋₆)(R₁₋₇)N-C₁₋₄アルキレン-O-からそれぞれ独立に選択されるか、又はR₁とR₂が相互に連結して-O-C₁₋₂メチレン-O-基を形成し、ここで、

R₁₋₆及びR₁₋₇はそれぞれ独立にC₁₋₄アルキル又はベンジルであるか、又はR

R_{1-6} 及び R_{1-7} 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46】



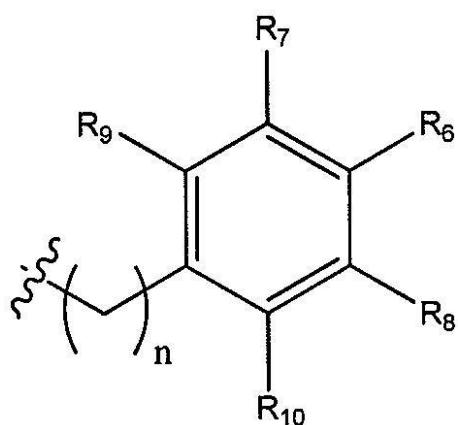
〔式中、

XはN又はOであり、R₁₋₈はH又は非置換フェニルである。〕

ここで、R₁がHである場合、R₂は(R₁₋₆)(R₁₋₇)N-C₁₋₄アルキレン-O-から選択され、R₂がHである場合、R₁は(R₁₋₆)(R₁₋₇)N-C₁₋₄アルキレン-O-から選択され、

R₃が以下の式から選択され、

【化47】



〔式中、

R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀はH、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、及びS(O)₂-C₁₋₆アルキルからそれぞれ独立に選択され、

nが1である。〕、

R₄がC₁₋₆アルキルであり、

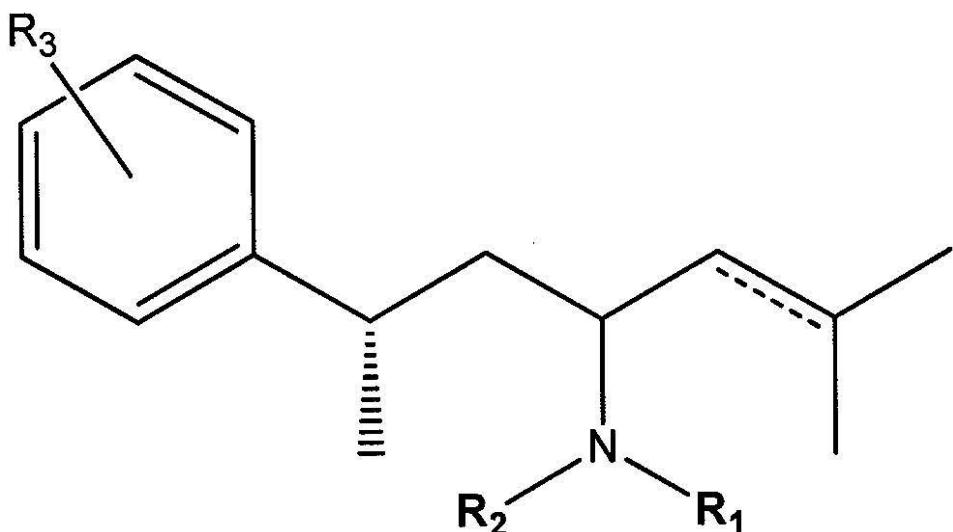
R₄がH又はC₁₋₆アルキルであり、及び

R₅がH、C₁₋₆アルキル、及びC(O)O(C₁₋₄アルキル)、C(O)(C₁₋₄アルキル)、又はC(O)(C₁₋₄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VIIIAの化合物又はその薬学的に許容可能な塩：

【化48】



VIIIa

〔式中、

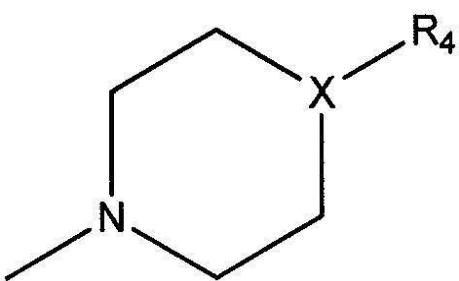
【数1】

は、二重結合であり、

R₁ 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、

R₂ は H であるか、又はR₁ 及び R₂ が窒素とともに以下の環を形成し、

【化49】



式中、

X は C H、N、又は O であり、

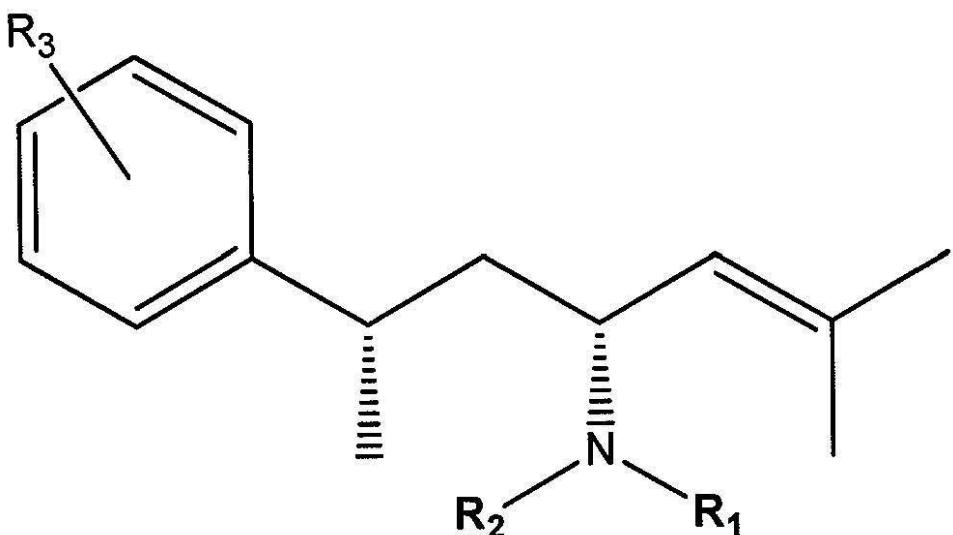
R₄ は存在しないか、又は H、C_{1 - 6} アルキル、又は非置換フェニル又はハロ、C_{1 - 6} アルキル、若しくは C_{1 - 6} ハロアルキルで置換したフェニルであり、

R₃ はハロである。】。

【請求項21】

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20に記載の化合物：

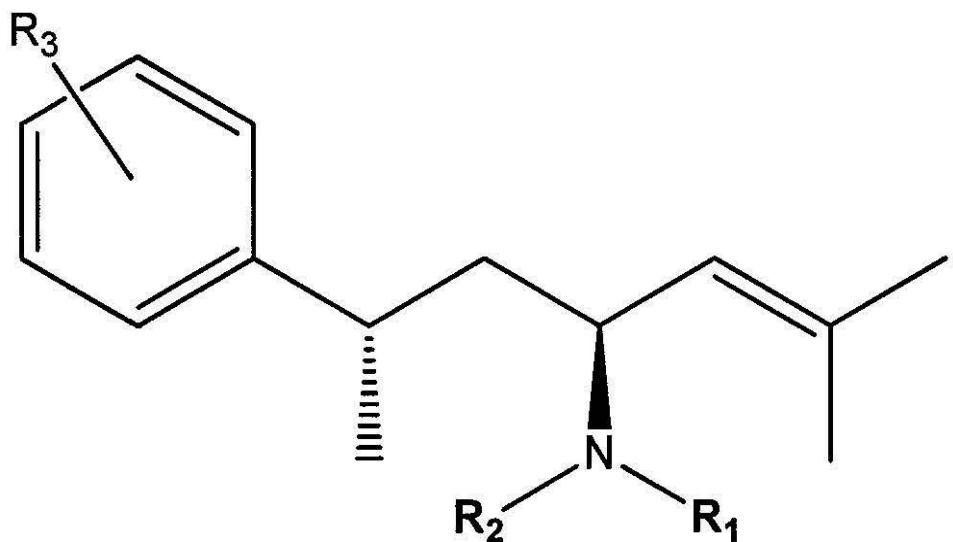
【化 5 0】

**VIIIb**〔式中、 R_1 ~ R_3 は請求項 20 に記載の通りである。〕。

【請求項 22】

式 **VIIIC** 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：

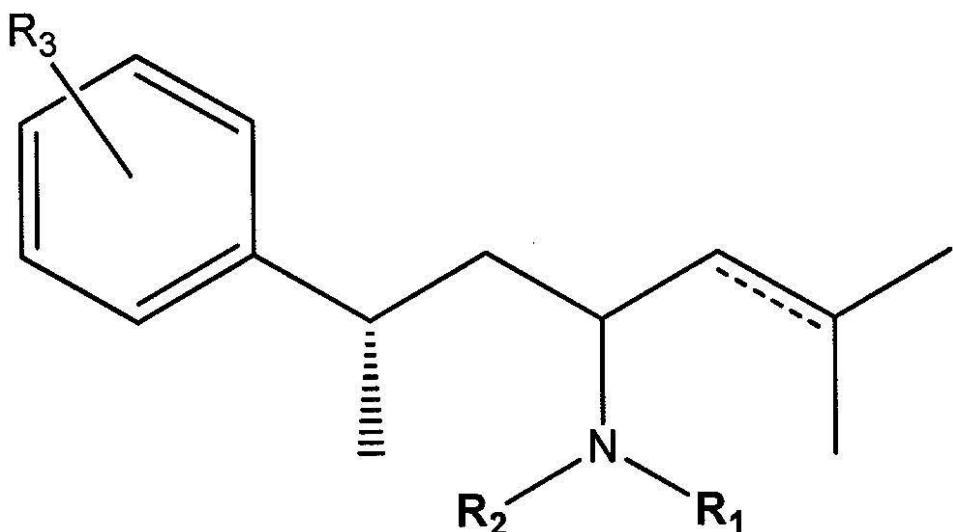
【化 5 1】

**VIIIc**〔式中、 R_1 ~ R_3 は請求項 20 に記載の通りである。〕。

【請求項 23】

前記式 **VIIIA** の化合物又はその薬学的に許容可能な塩：

【化52】



VIIIa

〔式中、

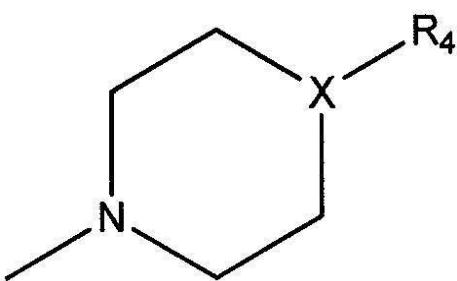
【数3】

が、二重結合であり、

R₁ が C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、非置換ベンジル、又はハロ、C₁ - 6 アルキル、若しくは C₁ - 6 ハロアルキルで置換したベンジルであり、

R₂ が H であるか、又はR₁ 及び R₂ が窒素とともに以下の式の環を形成し、

【化53】



式中、

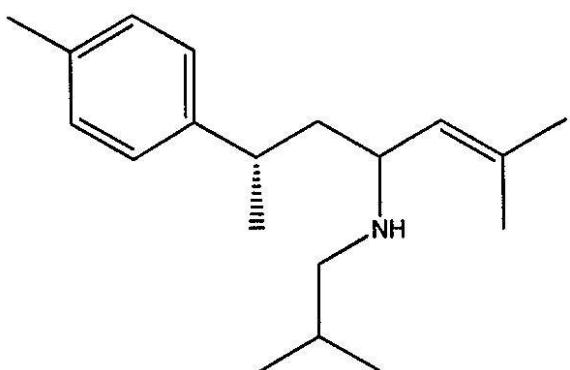
X が C H、N、又は O であり、

R₄ が存在しないか、又は H、C₁ - 6 アルキル、又は非置換フェニル、又はハロ、C₁ - 6 アルキル、若しくは C₁ - 6 ハロアルキルで置換したフェニルであり、

R₃ が C₁ - 4 アルキル、又は C₁ - 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】

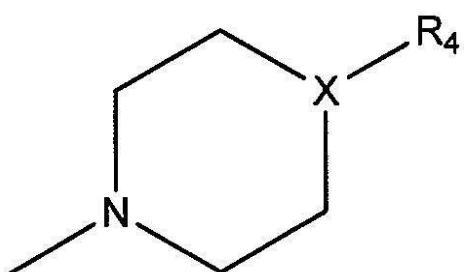
【数 2】

~~-----~~

が、二重結合であり、

R₁ がイソブチル、ベンジル、又はクロロ、メチル、若しくはC F₃ で置換したベンジルであり、R₂ がH であるか、又はR₁ 及びR₂ が窒素とともに以下の式の環を形成し、

【化 5 5】



〔式中、

X が C H、N、又はO であり、

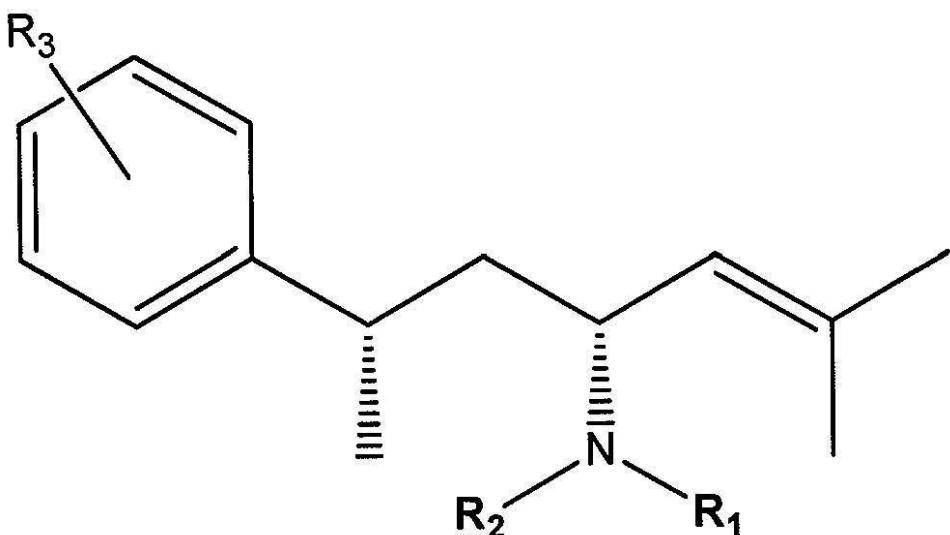
R₄ が存在しないか、又はH、イソプロピル、又は非置換フェニルである。〕、R₃ がオルト-Me、メタ-Me、パラ-Me、パラ-O C F₃、又は

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：

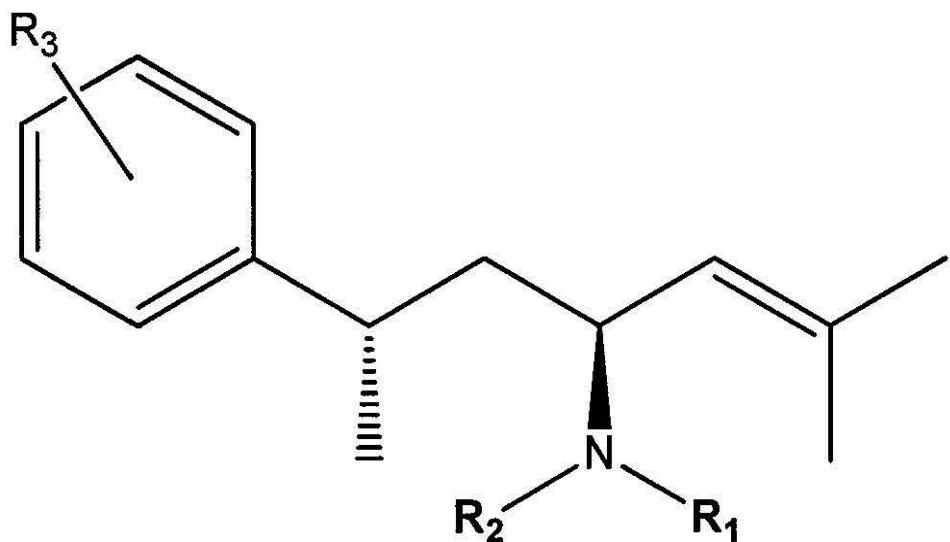
【化56】

**VIIIb**〔式中、R₁～R₃は請求項23に記載の通りである。〕。

【請求項26】

式VIIIC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23に記載の化合物：

【化57】

**VIIIc**〔式中、R₁～R₃は請求項23に記載の通りである。〕。

【請求項27】

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1～26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28】

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200nM未満、150nM未満、100nM未満又は60nM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。