

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-510254

(P2010-510254A)

(43) 公表日 平成22年4月2日(2010.4.2)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
A 61 K 45/06 (2006.01)	A 61 K 45/06	4 C 0 8 4	
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 2 3	4 C 2 0 6
A 61 K 31/047 (2006.01)	A 61 K 31/047		
A 61 P 25/28 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1	
A 61 P 25/14 (2006.01)	A 61 P 25/28		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 104 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-537460 (P2009-537460)	(71) 出願人	504430972 ワラタ ファーマシューティカルズ、 インコーポレイテッド カナダ国 エム5ジー 1エル7 オンタリオ、 トロント、 カレッジ ストリート 101, スイート 220
(86) (22) 出願日	平成19年11月22日 (2007.11.22)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成21年6月16日 (2009.6.16)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 國際出願番号	PCT/CA2007/002118	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 國際公開番号	W02008/061373		
(87) 國際公開日	平成20年5月29日 (2008.5.29)		
(31) 優先権主張番号	60/860,884		
(32) 優先日	平成18年11月24日 (2006.11.24)		
(33) 優先権主張國	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アルツハイマー病および関連の神経変性疾患のための併用処置

## (57) 【要約】

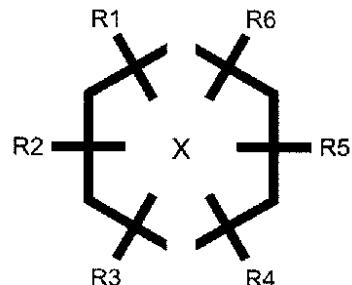
本発明は、一般に、シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬を含む新規な組成物および方法に関する。該組成物および方法により、タンパク質のフォールディングおよび／または凝集、および／またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続における障害が関与する疾患（アルツハイマー病および関連する神経変性疾患など）の処置において、有益な効果、特に、持続性の有益な効果がもたらされる。本発明は、シクロヘキサンヘキソールまたは類似化合物と併用するとアルツハイマー病の処置に特に有効であり得る類型の化合物に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

少なくとも 1 種類のシクロヘキサンヘキソールと、各化合物単独と比べて相乗効果がもたらされる少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬の治療有効量、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルを含む医薬組成物であって、前記シクロヘキサンヘキソールが、式 I :

## 【化 1 3】



式I

(式中、Xは、myo-、scy11o-、epi-、chirōまたはallo-イノシトールラジカルであるシクロヘキサンであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の1つ以上が、独立して、ヒドロキシリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルキニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシリル、アシリルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシリル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイル、またはカルボキサミドである)  
の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグである、医薬組成物。

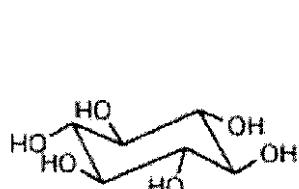
## 【請求項 2】

シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬を、薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルとの組合せで含む医薬組成物であって、前記シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬は治療有効量で、前記医薬組成物の投与部位またはその隣接部位に、A の凝集の抑制もしくは低減、シナプス機能の維持および/またはA 負荷の低減に対する相乗的治療効果がもたらされるのに充分な投与時間で存在する、医薬組成物。

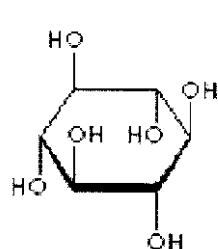
## 【請求項 3】

前記シクロヘキサンヘキソールが、式Va または Vb :

## 【化 1 4】



Va



Vb

(式中、任意選択で、1個、2個、3個、4個、5個または6個のヒドロキシリル基が一価の置換基で置き換えられているが、立体配置は保持されている)

10

20

30

40

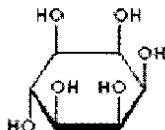
50

の化合物である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

**【請求項 4】**

前記シクロヘキサンヘキソールが、式 V I :

**【化 1 5】**



VI

10

(式中、任意選択で、1個、2個、3個、4個、5個または6個のヒドロキシル基が一価の置換基で置き換えられているが、立体配置は保持されている)

の化合物である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

**【請求項 5】**

前記化合物中の1個または2個のヒドロキシル基が、水素；アルキル；置換アルキル；アシル；アルケニル；置換アルケニル；アルキニル；置換アルキニル；シクロアルキル；置換シクロアルキル；アルコキシ；置換アルコキシ；アリール；アラルキル；置換アリール；ハロゲン；チオール；-NHR<sup>4-1</sup>（式中、R<sup>4-1</sup>は、水素、アシル、アルキルである）または-R<sup>4-2</sup>R<sup>4-3</sup>（式中、R<sup>4-2</sup>およびR<sup>4-3</sup>は、同じであるか異なっており、アシルもしくはアルキルを表す）；-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>；-SR<sup>4-4</sup>（式中、R<sup>4-4</sup>は、水素、アルキルもしくは-O<sub>3</sub>Hである）；または-OR<sup>4-5</sup>（式中、R<sup>4-5</sup>は、水素、アルキルもしくは-SO<sub>3</sub>Hである）

20

で置き換えられている、請求項 3 または 4 に記載の医薬組成物。

**【請求項 6】**

前記シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬が、タンパク質のフォールディングおよび/または凝集、および/またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続における障害を処置するのに必要とされる各化合物単独の用量よりも少なくとも約1.1～1.4、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9または10倍少ない用量で存在する、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

30

**【請求項 7】**

約50～約10000mg、50～約2000mg、70～約7000mg、70～約6000mg、70～約5500mg、70～約5000mg、70～約4500mg、70～約4000mg、70～約3500mg、70～約3000mg、150～約2500mg、150～約2000mg、200～約2500、200～約2000mgまたは200～約1500mg、700～約1200mgまたは1000mgのシクロヘキサンヘキソールを含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

30

**【請求項 8】**

約5mg～約2000mg、50mg～約1800mg、200mg～約1600mg、100mg～約1000mg、50mg～約1000mg、200mg～約900mg、300mg～約900mg、5mg～約200mg、40mg～約200mg、50mg～約200mg、60mg～約200mg、100mg～約200mg、40mg～約150mg、60mg～約150mg、100mg～約150mgまたは100mg～約140mgのセクレターゼ阻害薬を含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

40

**【請求項 9】**

前記セクレターゼ阻害薬が - セクレターゼ阻害薬である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

**【請求項 10】**

セクレターゼ阻害薬が表 1 に列挙した化合物である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

**【請求項 11】**

50

セクレターゼ阻害薬に連結されたシクロヘキサンヘキソールを含むコンジュゲート。

**【請求項 1 2】**

シクロヘキサンヘキソールと少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬とを含む単位投薬形態であって、前記シクロヘキサンヘキソールの投薬量が、約 50 ~ 約 10000 mg、50 ~ 約 2000 mg、70 ~ 約 7000 mg、70 ~ 約 6000 mg、70 ~ 約 5500 mg、70 ~ 約 5000 mg、70 ~ 約 4500 mg、70 ~ 約 4000 mg、70 ~ 約 3500 mg、70 ~ 約 3000 mg、150 ~ 約 2500 mg、150 ~ 約 2000 mg、200 ~ 約 2500 mg、200 ~ 約 2000 mg、200 ~ 約 1500 mg、700 ~ 約 1200 mg または 1000 mg であり、前記セクレターゼ阻害薬の投薬量が、約 5 mg ~ 約 2000 mg、50 mg ~ 約 1800 mg、200 ~ 約 1600 mg、100 ~ 約 1000 mg、200 ~ 約 900 mg または 300 ~ 約 900 mg である、単位投薬形態。  
10

**【請求項 1 3】**

対象に、治療有効量の少なくとも 1 種類のシクロヘキサンヘキソールと、治療有効量の少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬の組合せを投与して、有益な効果をもたらすことを含む、対象における、タンパク質のフォールディングおよび / または凝集、および / またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続における障害が関与する疾患の処置方法。

**【請求項 1 4】**

処置を必要とする対象に、治療有効量の少なくとも 1 種類のシクロヘキサンヘキソールを、少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬の投与との組み合わせで投与することを含む、神経変性疾患の処置方法。  
20

**【請求項 1 5】**

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、認知症、MCI、ハンチントン病、多発性硬化症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、癲癇またはピック病である、請求項 1 4 に記載の方法。

**【請求項 1 6】**

前記組合せによって、神経変性疾患の少なくとも 1 つの症状の持続的低減がもたらされる、請求項 1 4 または 1 5 に記載の方法。

**【請求項 1 7】**

シクロヘキサンヘキソールとセクレターゼ阻害薬の治療有効量が、対象への投与前に合わされる、請求項 1 3 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。  
30

**【請求項 1 8】**

シクロヘキサンヘキソールとセクレターゼ阻害薬の治療有効量が、対象に逐次投与される、請求項 1 3 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 1 9】**

シクロヘキサンヘキソールとセクレターゼ阻害薬の治療有効量が相乗的有効量である、請求項 1 3 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 2 0】**

シクロヘキサンヘキソールとセクレターゼ阻害薬の治療有効量を投与することを含む、アルツハイマー病の予防方法。  
40

**【請求項 2 1】**

セクレターゼ阻害薬が - セクレターゼ阻害薬であり、シクロヘキサンヘキソールが *s*-*c*-*y*-1-1-o - イノシトール化合物または *e*-*p*-i - イノシトール化合物である、請求項 1 3 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 2 2】**

タンパク質のフォールディングおよび / または凝集、および / またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続における障害の処置のための医薬としての、少なくとも 1 種類のシクロヘキサンヘキソールと少なくとも 1 種類とセクレターゼ阻害薬とを含む組成物の使用。  
50

**【請求項 2 3】**

シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬、容器ならびに、対象におけるタンパク質のフォールディングおよび／または凝集、および／またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続における障害の処置における使用のための使用説明書を含むキット。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】****発明の分野**

本発明は、一般に、シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬を含む組成物、コンジュゲートおよび方法、ならびにその使用に関する。 10

**【背景技術】****【0 0 0 2】****発明の背景**

アミロイド - ペプチド (A) の異常な生成またはクリアランスの低下は、アルツハイマー病および他の同様の疾患の病因における中心的事象として広く認められている。アミロイド - ペプチドは、2つの形態：40アミノ酸長ペプチドおよび42アミノ酸長ペプチドで存在する。このペプチド長さの違いは、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) の識別的切断に起因する。42アミノ酸ペプチドは、-セクレターゼと-セクレターゼ両方によるAPPの切断により生じる（非特許文献1）。ニューロン内に主な-セクレターゼは、アスパラギン酸プロテアーゼBACE1 (Aspまたはメマプシンとしても知られる) であり、これは、APPを切断して-アミロイドペプチドのNH<sub>2</sub>末端を放出する（非特許文献2；特許文献1）。続いて、-セクレターゼによる切断により、ペプチドのCOOH末端が放出される。-セクレターゼは、プレセニリン1 (PS1)、成熟ニカストリン、APH-1およびPen-2で構成される高分子量複合体である（非特許文献3）。-および-セクレターゼは、治療剤の開発のための標的とされている。

**【0 0 0 3】**

A除去の促進あるいはその凝集および／または毒性の抑制に基づく他の治療アプローチが開発中である。かかるアプローチの一例は、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール化合物 (scyllo - イノシトール化合物など) の投与を伴う (McLaurinの特許文献2)。 30

**【0 0 0 4】**

アルツハイマー病などの神経変性疾患の処置または予防における現時点の関心事を鑑みると、このような疾患を処置するための新たな組成物および方法が所望され、当該技術分野に対して歓迎すべき貢献がなされよう。

**【先行技術文献】****【特許文献】****【0 0 0 5】**

【特許文献1】国際公開第00/17369号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2004/075882号パンフレット

**【非特許文献】****【0 0 0 6】**

【非特許文献1】SinhaおよびLieberburg (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 11049 - 11053

【非特許文献2】Sinhaら, 1999, Nature 402: 537 - 554

【非特許文献3】Kimberly, W.T.ら, (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 6382 - 6387

**【発明の概要】****【課題を解決するための手段】**

10

20

30

40

50

## 【0007】

発明の概要

本発明は、シクロヘキサンヘキソールまたは類似化合物と併用するとアルツハイマー病の処置に特に有効であり得る類型の化合物に関する。該類型の化合物は、セクレターゼ阻害薬、特に、選択的 - セクレターゼ阻害薬および選択的 - セクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬である。

## 【0008】

本発明は、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に1種類以上の - セクレターゼ阻害薬を含む組成物、コンジュゲートおよび方法（例えば、併用療法）を提供する。一態様において、このような組成物、コンジュゲートおよび方法により、シクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物および / またはセクレターゼ阻害薬が治療効果を有する疾患、例えば、アミロイド沈着を特徴とする疾患、特に、アルツハイマー病および同様の疾患の処置において有益な効果がもたらされる。

10

## 【0009】

本発明は、治療有効量のシクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬を、特に、有益な効果がもたらされる治療有効量で含む、病状の予防、介入および / または処置のための組成物、コンジュゲートおよび方法に関する。

20

## 【0010】

シクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬を含む組成物、コンジュゲートまたは方法（例えば、併用療法）により（最大治療有効性を得るために種々の機構が使用される）、治療に対する耐容性が改善され得、高用量または長期間での単独療法（すなわち、各化合物単独での治療）によって生じ得る副作用のリスクが低減される。本発明の処置により、低用量での各化合物の使用（特に、低用量のセクレターゼ阻害薬の態様）が可能となり得、各化合物の有害効果が低減される。最適以下の投薬量で、安全性を高めることがあり得、また、予防法および治療法を達成するのに必要な薬物のコストが削減され得る。また、単一の併用投薬単位を用いる処置法により、簡便性の増大がもたらされることがあり得、コンプライアンスの向上がもたらされ得る。組成物、コンジュゲートまたは併用療法の他の利点としては、分解や代謝に対する安定性が高い、作用持続期間長い、および / または特に低用量での作用もしくは有効性の持続期間が長いことが挙げられ得る。

30

## 【0011】

より具体的には、シクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬を含む組成物、コンジュゲートまたは方法（例えば、併用療法）により、脳内のアミロイド沈着（ - アミロイド斑）および脳血管内のアミロイド沈着（アミロイド血管症）が有意に低減され得る。本発明の処置は数年にわたって持続させてもよく、それにより、疾患およびその合併症の重症度に対して大きな有益な影響が与えられる。

40

## 【0012】

一態様において、本発明では、シクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬を含む組成物、特に医薬組成物が想定される。医薬組成物には、任意選択で、薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクリルが含まれ得る。

## 【0013】

より具体的には、本発明は、神経変性疾患を処置するためおよびその発症を遅延させるための組成物を提供する。本発明の組成物は、1種類以上のシクロヘキサンヘキソールと、1種類以上のセクレターゼ阻害薬と、任意選択で1種類以上の薬学的に許容され得る担体とを有する。

## 【0014】

50

また、本発明では、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscyllo-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を、各化合物単独と比べて有益な効果がもたらされるように含む医薬組成物が想定される。本発明の組成物によってもたらされる有益な効果としては、治療効果の向上、特に、持続性の治療効果が挙げられ得る。本発明の組成物によってもたらされる有益な効果には、A

細線維集合もしくは凝集、A毒性、異常なタンパク質のフォールディング、凝集、アミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続および/またはアミロイド脂質間相互作用の抑制、低減もしくは逆転、および/または既に形成された細線維の分解の促進が含まれ得る。また、有益な効果には、疾患の少なくとも1つの症状の低減、または疾患の少なくとも1つの症状の増大の抑制（あるいは増大の速度の低下）もしくは症状の発現の遅延が含まれ得る。

10

## 【0015】

本発明の組成物は、対象において、凝集しているAの破壊、アミロイドの脳内蓄積、アミロイド斑の脳内沈着、脳内可溶性Aオリゴマー、グリア活性、炎症および/または認知低下の低減がもたらされる形態であり得る。組成物は、バイオアベイラビリティが増大したもの（より速やかに、およびより高度に吸収されるもの）、または治療効果の向上をもたらすものであり得る。

## 【0016】

本発明の処置は、数日、数週間、数ヶ月または数年にわたって持続させ得、それにより、疾患およびその合併症の重症度に対して大きな有益な影響が与えられる。したがって、本発明はまた、治療有効量のシクロヘキサンヘキソール、特にscyllo-イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を含み、薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルにて処置後に持続性の有益な効果がもたらされる、疾患の処置のための医薬組成物に関する。一態様では、scyllo-イノシトール化合物と-セクレターゼ阻害薬とを含み、対象への投与に適合されており、かつ疾患の処置に有益な効果をもたらす医薬組成物が提供される。一実施形態において、該組成物は、対象への投与により、処置の中止後、一定期間持続して対象におけるAレベルの低下がもたらされるような形態である。

20

## 【0017】

一態様において、本発明は、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscyllo-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を、A細線維の集合もしくは凝集、A毒性、異常なタンパク質のフォールディング、凝集、アミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続および/またはアミロイド脂質間相互作用の抑制、低減、逆転もしくは破壊に、および/または既に形成された細線維の分解の促進に、特に、シクロヘキサンヘキソール、特にscyllo-イノシトール化合物および該セクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬の投与後、一定期間持続して有効である投薬量で含む組成物を特色とする。

30

## 【0018】

別の態様において、本発明は、シクロヘキサンヘキソール、特にscyllo-イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を、特に、該組成物の投与後、一定期間持続して、Aの凝集の破壊、Aオリゴマーによって誘導される長期相乗作用の抑制の増大および/またはシナプス機能の維持に有効な投薬量で、および/または対象におけるアミロイドの脳内蓄積、アミロイド斑の脳内沈着、脳内可溶性Aオリゴマー、グリア活性、炎症、および/または認知低下の低減に有効な投薬量で含む組成物を特色とする。

40

## 【0019】

組成物は、薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルとのものであり得る。

## 【0020】

本発明は、シクロヘキサンヘキソール、特にscyllo-イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を含む組成物、特に医薬組成物であつ

50

て、本明細書に開示した疾患、特に、タンパク質のフォールディングおよび／または凝集、および／またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続における障害の処置において有益な効果をもたらす組成物、特に医薬組成物を提供する。

#### 【0021】

一態様において、本発明は、シクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬の組合せであって、シクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物、または該セクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬のいずれかが治療効果を有すると実証されている病状、例えば限定されないが、アルツハイマー病および同様の疾患の処置において有益な効果をもたらす組合せを提供する。

10

#### 【0022】

シクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬は、本発明の組成物または組合せにおいて、シクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物および／またはセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬の活性が増大し、有益な効果がもたらされるように選択された比であり得る。

#### 【0023】

シクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬の組合せは、本発明の組成物において、予期しない相加効果または相乗効果より大きい、すなわち相乗効果がもたらされるように選択され得る。

20

#### 【0024】

一態様において、本発明は、シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬を、薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルとの組合せで含む医薬組成物であって、シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬の量が、本明細書に開示した疾患の予防または処置において有益な相加的または相乗的効果がもたらされるように選択される医薬組成物を提供する。

#### 【0025】

一態様において、本発明は、シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬を、薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルとの組合せで含み、シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬の量が、A の凝集の抑制もしくは低減、シナプス機能の維持および／または A 負荷の低減において有益な効果がもたらされるように選択される医薬組成物であって、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病および同様の疾患）の処置における同時、個別または逐次使用のための併用調製物としての医薬組成物を提供する。

30

#### 【0026】

一態様において、本発明は、シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬を、薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルとの組合せで含み、シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬の量が、A の凝集の抑制もしくは低減、シナプス機能の維持および／または A 負荷の低減において相加効果がもたらされるように選択される医薬組成物であって、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病および同様の疾患）の処置における同時、個別または逐次使用のための併用調製物としての医薬組成物を提供する。

40

#### 【0027】

一態様において、本発明は、シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬を、薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルとの組合せで含み、シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬の量が、A の凝集の抑制もしくは低減、シナプス機能の維持および／または A 負荷の低減において相乗効果がもたらされるように選択される医薬組成物であって、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病および同様の疾患）の処置における同時、個別または逐次使用のための併用調製物としての医薬組成物を提供す

50

る。

**【0028】**

一態様において、本発明は、処置を必要とする哺乳動物において神経変性疾患を処置するための相乗効果が組成物として得られる量のシクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬を含む医薬組成物を提供する。

**【0029】**

また、本発明は、特に、有益な効果がもたらされるように対象への同時または逐次投与が意図された、シクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物とセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬とを、ともに任意選択で、薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルと一緒に含む医薬組成物を別々の容器にて提供する。

**【0030】**

本発明は、セクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬と相互作用するか、または該阻害薬に連結されたシクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物を含むコンジュゲートを提供する。コンジュゲートは、本明細書に記載の有益な効果をもたらすものであり得る。

**【0031】**

また、本発明は、本発明の組成物およびコンジュゲートの調製方法であって、有益な効果を有する組成物およびコンジュゲートが得られる方法を提供する。

**【0032】**

一態様において、本発明は、特に、処置後に有益な効果がもたらされるように、特に、持続性の有益な効果がもたらされるように適合させた、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬を含む医薬組成物の調製方法を提供する。該方法は、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬と、薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクル、特に、シクロヘキサンヘキソール化合物（1種類または複数種）と1種類以上のセクレターゼ阻害薬を物理的に安定させるのに有効な薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルとを混合することを含むものであり得る。組成物は、調製された後、適切な容器内に配置され、適応症状の処置に関してラベル表示され得る。本発明の組成物の投与に関して、かかるラベル表示には、量、頻度および投与方法が含まれ得る。別の態様において、本発明は、処置後に有益な効果がもたらされるように適合させた、シクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物と、セクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬との安定な医薬組成物の調製方法であって、シクロヘキサンヘキソールと、セクレターゼ阻害薬と、該シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬を物理的に安定させるのに有効な薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルとを含む組成物を調製することを含む方法を提供する。

**【0033】**

また、本発明では、本明細書に開示した病状および／または疾患の疾患重症度、疾患症状、および／または再発の周期性の予防および／または改善するための、本発明の組成物、コンジュゲートまたは併用処置剤である1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬の使用が想定される。さらに、本発明は、医薬としての1種類以上のシクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬の使用に関する。医薬は、本明細書に開示した疾患の処置における使用に適したもの、または本明細書に開示した疾患を発症するリスクがある患者における使用に適したものであり得る。

**【0034】**

また、本発明は、本発明の組成物、併用処置剤および／またはコンジュゲートであるシクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬を用いた、対象における疾患の予防および処置に関する

10

20

30

40

50

る。特に、本発明は、対象に、治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物、および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を、特に、有益な効果がもたらされるように投与することを含む、対象において疾患を処置および/または予防するための方法を提供する。一態様において、本発明は、処置後に持続性の有益な効果がもたらされる処置を提供する。

#### 【0035】

一態様において、本発明は、対象に、シクロヘキサンヘキソールとセクレターゼ阻害薬の相乗的組成物の治療有効量を投与する工程を含む、処置を必要とする対象における本明細書に開示した疾患、特に神経変性疾患の処置方法を提供する。

#### 【0036】

一態様において、本発明は、対象に、少なくとも1種類のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物もしくはコンジュゲートを投与することを含む、対象における本明細書に開示した疾患の予防および/または介入のための方法を提供する。

#### 【0037】

本発明は、本発明の組成物、併用処置剤またはコンジュゲートである少なくとも1種類のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を、それを必要とする対象に投与し、それにより有益な効果をもたらすことを含む、疾患の処置方法を提供する。一実施形態において、該化合物、組成物および/またはコンジュゲートは、経口または全身性投与される。

#### 【0038】

一実施形態において、本発明は、少なくとも1種類のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物を、処置を必要とする対象に投与して有益な効果をもたらすことを含む、対象における本明細書に記載の疾患の予防および/または介入のための方法を提供する。

#### 【0039】

別の実施形態において、本発明は、少なくとも1種類のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物を、処置を必要とする対象に共投与することを含む、対象における本明細書に記載の疾患の予防および/または介入のための方法を提供する。

#### 【0040】

さらなる態様において、本発明は、疾患の進行を改善するため、または疾患の重症な病期の低減を得るための方法であって、かかる疾患（例えば、アルツハイマー病）に苦しむ対象において、治療有効量の少なくとも1種類のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0041】

本発明は、治療有効量の少なくとも1種類のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物を投与することを含む、疾患の進行（例えば、アルツハイマー病）を遅延させる方法に関する。

#### 【0042】

また、本発明は、治療有効量の少なくとも1種類のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物を投与することを含む、疾患に苦しむ対象の生存期間を延ばす方法に関する。

10

20

30

40

50

## 【0043】

一実施形態において、本発明は、治療有効量の少なくとも1種類のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物を投与することを含む、疾患（例えば、アルツハイマー病）に苦しむ対象の寿命を向上させる方法に関する。

## 【0044】

別の実施形態において、本発明は、神経変性障害（アルツハイマー病またはMCI）と診断された患者を同定すること、ならびに該患者を有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソールおよび1種類以上のセクレターゼ阻害薬で処置することを含む、治疗方法を提供する。

10

## 【0045】

本発明の一態様では、神経変性障害を処置するための方法を提供する。この態様の方法によれば、治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬が、かかる処置を必要とする個体に投与される。かかる処置を必要とする個体は、神経変性障害、神経変性障害に対する素因を有する個体、および／またはかかる障害に対する予防法もしくはかかる障害の遅滞が所望される個体であり得る。

## 【0046】

本発明の具体的な態様において、神経変性障害は、アルツハイマー病、認知症、軽度認知障害、ならびにタウオパチー（例えば、大脳皮質基底核変性症、第17染色体に連鎖した振せん麻痺を伴う前頭側頭型認知症および進行性核上性麻痺）からなる群より選択される。

20

## 【0047】

本発明は、特に、アルツハイマー病および他の同様の疾患の予防および／または処置に適用される。一態様において、本発明は、治療有効量のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物もしくはコンジュゲートを投与することを含む、アルツハイマー病を予防および／または処置するための方法を提供する。一実施形態において、本発明は、アルツハイマー病の症状を有する対象に投与すると有益な効果、特に持続性の有益な効果をもたらす治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を投与することを含む、アルツハイマー病の処置方法に関する。

30

## 【0048】

別の態様において、本発明は、少なくとも1つのアルツハイマー病の症状を低減するため、またはアルツハイマー病の少なくとも1つの症状の増大の低減、抑制（増大の速度の低下）もしくは該症状の発現の遅延のための有効量で、1種類以上のシクロヘキサンヘキソールと1種類以上のセクレターゼ阻害薬とを投与することを含む、アルツハイマー病の処置方法を提供する。

## 【0049】

本発明の一実施形態は、アルツハイマー病を予防および／または処置するための方法であって、それを必要とする哺乳動物に、シクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬の組合せを、A 細線維の集合もしくは凝集、A 毒性、異常なタンパク質のフォールディング、凝集、アミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続および／またはアミロイド脂質間相互作用の抑制、低減もしくは逆転、および／または既に形成された細線維の分解の促進に充分な量で投与し、それにより疾患を予防および／または処置することを含む方法を提供する。

40

## 【0050】

本発明は、シクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を含む組成物、本発明の組成物またはコンジュゲートを、対象におけるA 細線維の集合もしくは凝集、A 毒性、異常なタン

50

パク質のフォールディング、凝集、アミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続および／またはアミロイド脂質間相互作用の抑制、低減もしくは逆転、および／または既に形成された細線維の分解の促進に充分な量で投与することにより、処置を必要とする患者のアルツハイマー病を処置するための方法を提供する。

#### 【0051】

一実施形態において、本発明は、対象に治療有効量の本発明の組成物を投与することを含む、対象において認知欠損およびアミロイド斑神経病理発症後のアミロイド沈着および神経病理を逆転させる方法を提供する。

#### 【0052】

また、本発明では、疾患の予防および／または処置のための医薬の調製のための、少なくとも1種類のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物と、少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬とを含む組成物の使用が想定される。一実施形態において、本発明は、病状または疾患の予防および／または処置のための医薬の調製のための、少なくとも1種類のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬の相乗的有効量の使用に関する。本発明は、さらに、本明細書に開示した疾患の予防および／または処置のための医薬の調製における本発明の医薬組成物およびコンジュゲートの使用を提供する。本発明の一部の態様では、医薬により、処置後に有益な効果が、好ましくは持続性の有益な効果がもたらされる。

10

#### 【0053】

本発明は、一部、別々にまたはコンジュゲートとして投与され得る活性薬剤の組合せを含む処置方法に関するため、本発明はまた、本発明の医薬組成物またはコンジュゲートであるシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬をキット形態で含むキットに関する。一態様において、本発明は、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、または本発明の医薬組成物を含むキットを提供する。特に、本発明は、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物、セクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を含む組成物、容器ならびに使用に関する使用説明書を含む、疾患の予防および／または処置のためのキットを提供する。キットの組成物には、さらに、薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルが含まれていてもよい。

20

30

#### 【0054】

一実施形態において、本発明は、シクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を含む組成物、容器ならびに使用に関する使用説明書を含む、アルツハイマー病および同様の疾患の予防および／または処置のためのキットを提供する。キットの組成物には、さらに、薬学的に許容され得る担体が含まれていてもよい。

40

#### 【0055】

本発明のこれらおよび他の態様、特徴および利点は、以下の詳細な説明から当業者に自明となろう。

40

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0056】

#### 実施形態の詳細な説明

特記しない限り、本明細書で用いるすべての科学技術用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。

#### 【0057】

両端点によって本明細書に示す数値範囲は、その範囲内に含まれるすべての数および分数を含む（例えば、1～5は、1、1.5、2、2.75、3、3.90、4および5を含む）。また、すべての数およびその分数は、用語「約」によって加減されることが想定されることを理解されたい。用語「約」は、言及されている数の±0.1～50%、5～

50

50%、または10~40%、好ましくは10~20%、より好ましくは10%もしくは15%を意味する。さらに、「a」、「an」および「the」は、本文中にそうでないことが明白に示されていない限り、複数の指示対象物を含むことを理解されたい。したがって、例えば、「化合物（a compound）」を含む組成物に対する言及は、2つ以上の化合物の混合物を含む。

#### 【0058】

用語「処置する」は、かかる用語が適用される疾患またはかかる疾患の1つ以上の症状の進行の逆転、軽減または抑制をいう。対象の病状にもよるが、この用語は、疾患の予防にも言及しており、疾患の発症の予防または疾患に随伴する症状の予防が含まれる。処置は、急性的または慢性的いずれかの様式で行なわれ得る。また、この用語は、疾患に罹患する前の該疾患またはかかる疾患に随伴する症状の重症度の低減にも言及する。かかる予防または罹患前の疾患の重症度の低減は、疾患に罹患した時点の投与でない対象への本発明の化合物または組成物の投与をいう。また、「予防する」は、疾患またはかかる疾患に随伴する1つ以上の症状の再発の予防をいう。用語「処置」および「治療（上）」は、処置するという行為をいい、ここで、「処置する」は上記規定のとおりである。予防および介入の目的は、疾患、病状または障害に対処することであり、症状もしくは合併症の発症を予防もしくは遅延するため、または症状もしくは合併症を軽減するため、または疾患、病状もしくは障害を解消するための活性化合物の投与が挙げられる。

10

#### 【0059】

用語「投与する」または「投与」は、本明細書に開示したシクロヘキサンヘキソールおよび／またはセクレターゼ阻害薬、組成物および／またはコンジュゲートが対象に、処置または予防目的で送達されるプロセスをいう。シクロヘキサンヘキソールおよび／またはセクレターゼ阻害薬、組成物および／またはコンジュゲートは、対象の臨床症状、投与の部位および方法、投薬量、患者の年齢、性別、体重、ならびに医師にはわかる他の要素を考慮して良好な医療行為に従って投与される。

20

#### 【0060】

「併用処置」および「組合せで投与する」は、活性成分が処置対象の患者に同時に投与されることを意味する。組合せで投与される場合、各成分は、同時、または任意の順序で異なる時点で逐次投与され得る。したがって、各成分を別々に投与してもよいが、所望の効果、特に、有益な相加または相乗効果がもたらされるように充分な時間的に近接させる。最初の化合物は、さらに第2の化合物での処置を含むレジメンにおいて投与してもよい。一部の態様において、この用語は、各々が一方の化合物を含む医薬の別々の投与、ならびに同時投与（化合物が1つの製剤に合わされていてもそうでなくとも、または化合物が別々の製剤であってもそうでなくとも）を含むシクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬の投与をいう。

30

#### 【0061】

シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬の「相加効果」は、2つの個別の化合物の効果の総和に等しい効果をいう。

#### 【0062】

シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬の「相乗効果」は、2つの個別の化合物の効果の総和により生じる相加効果よりも大きい効果をいう。

40

#### 【0063】

用語「会合」、「連結」、「相互作用する」、「相互作用」または「相互作用性」は、分子間の任意の物理的会合をいう。これらの用語は、好ましくは、例えば、静電気結合、疎水性結合、イオン結合、水素結合相互作用、または共有結合性の相互作用による2つの分子間の安定な会合をいう。

#### 【0064】

「有益な効果」は、本発明の特定のある態様では、有利または向上した薬理効果および／または治療効果、および／または改善された生物学的活性などのシクロヘキサンヘキソ

50

ールおよびセクレターゼ阻害薬またはその組成物の効果をいう。本発明の一部の態様において、有益な効果としては、限定されないが、A 細線維の集合もしくは凝集、A 毒性、A 42 レベル、異常なタンパク質のフォールディング、凝集、アミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続および／またはアミロイド脂質間相互作用の抑制、低減、逆転または抑制、および／または既に形成された細線維の分解の促進が挙げられる。本発明の特別な実施形態では、有益な効果には、限定されないが、以下：凝集したA またはA オリゴマーの破壊；長期相乗作用の増大もしくは回復；シナプラス機能の維持；A 誘導型進行性認知低下および脳内アミロイド斑病理の抑制、低減もしくは逆転；認知の改善；寿命の増大；A の脳内蓄積の低減；アミロイド斑の脳内沈着の低減；脳内可溶性A オリゴマー（例えば、A 42）の低減；グリア活性の低下；炎症および／または認知低下の低減の1つ以上が含まれる。一態様において、有益な効果は、本発明の組成物／製剤の有利な特性であり、安定性の向上、半減期の延長、および／または血液脳関門を通過する取込みや輸送の向上が挙げられる。

10

## 【0065】

一実施形態において、有益な効果は、処置終了後、有益な効果が長期間持続される「持続性の有益な効果」である。処置が数年間にわたって持続され得、それにより疾患およびその合併症の重症度に対して大きな有益な影響が及ぼされる。

20

## 【0066】

本発明の一部の態様において、有益な効果は、処置後、少なくとも約2～4週間、2～5週間、3～5週間、2～6週間、2～8週間、2～10週間、2～12週間、2～14週間、2～16週間、2～20週間、2～24週間、2週間～12ヶ月、2週間～18ヶ月、2週間～24ヶ月、または数年間の長期間持続され得る。有益な効果が持続される期間は、処置の持続期間およびタイミングと相關させ得る。対象は連続的に約または少なくとも約2～4週間、2～6週間、2～8週間、2～10週間、2～12週間、2～14週間、2～16週間、2週間～6ヶ月、2週間～12ヶ月、2週間～18ヶ月、または数年間、定期的または連続的に処置され得る。

20

## 【0067】

有益な効果は、シクロヘキサンヘキソール、特にscyllo-inositol化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬の効果を、化合物なし、または個別の化合物での効果と比較したときの効果の統計解析に関して統計学的に有意な効果であり得る。「統計学的に有意な」または「有意に異なる」効果またはレベルは、標準より高いレベルまたは低いレベルを表し得る。本発明の一部の実施形態では、その差は、シクロヘキサンヘキソールおよび／またはセクレターゼ阻害薬なしで得られる効果と比べて、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30 40または50倍高いか、または低いものであり得る。

30

## 【0068】

用語「対象」、「個体」または「患者」は、本明細書に開示した疾患に罹患した、または該疾患有する疑いのある、または該疾患に対する素因のある動物、例えば、哺乳動物などの温血動物をいう。哺乳動物としては、限定されないが、哺乳綱の任意の構成員が挙げられる。哺乳動物としては、限定されないが、哺乳綱の任意の構成員が挙げられる。一般に、この用語はヒトをいう。また、この用語には、食用に繁殖させた、またはペットとしての飼育動物、例えば、ウマ、ウシ、ヒツジ、家禽、魚類、ブタ、ネコ、イヌ、ならびに動物園動物、ヤギ、サル（例えば、ゴリラもしくはチンパンジー）、ならびにラットおよびマウスなどの齧歯類が含まれる。処置対象の典型的な対象としては、本明細書に開示した疾患に対して易罹患性であるか、該疾患に苦しんでいるか、もしくは該疾患に苦しんだことのある人が挙げられる。本発明の特別な態様では、対象は、認知欠損およびアミロイド斑神経病理の徴候を示す対象である。本発明の一部の実施形態において、対象は、アルツハイマー病に易罹患性であるかまたはアルツハイマー病に苦しんでいる対象である。本発明の一部の実施形態では、対象は、明白な認知欠損およびアミロイド神経病理の開始前のアルツハイマー病の発症前後期の対象である。

40

50

## 【0069】

用語「薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクル」は、活性成分の有効性または活性に干渉せず、かつ投与対象の宿主に対して毒性でない媒体をいう。担体、賦形剤またはビヒクルとしては、希釈剤、結合剤、固結剤、滑沢剤、崩壊剤、增量剤、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、および具体的な組成物を調製するために必要であり得る他の多種多様な物質（吸収剤など）が挙げられる。担体、賦形剤およびビヒクルの例としては、限定されないが、生理食塩水、緩衝生理食塩水、デキストロース、水、グリセロール、エタノール、およびその組合せが挙げられる。活性物質のためのかかる媒体および薬剤の使用は、当該技術分野でよく知られている。許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルは、当該技術分野で使用されている任意の市販品から選択してもよく、特に、セクレターゼ阻害薬とシクロヘキサンヘキソールの医薬組成物に使用されているものから選択され得る。

10

## 【0070】

「治療有効量」は、1つ以上の所望の有益な効果、例えば治療効果の向上、特に1つ以上の持続性の有益な効果がもたらされる本発明の活性化合物または組成物の量または用量に関する。物質の治療有効量は、個体の疾患状態、年齢、性別および体重、ならびにその物質が個体において所望の応答を誘発する能力などの要素に応じて異なり得る。投薬レジメンは、最適な治療応答（例えば、持続性の有益な効果）がもたらされるように調整され得る。例えば、いくつかに分割した用量を毎日投与してもよく、該用量を、治療状況の要件によって示されるとおりに比例的に減少させてもよい。

20

## 【0071】

「最適以下の用量」または「最適以下の投薬量」は、単独療法で使用したとき、最適な用量または投薬量よりも少ない活性化合物の用量または投薬量をいう。

## 【0072】

「シクロヘキサンヘキソール」は、本明細書に記載の1つ以上の有益な効果を完全に、または一部、直接または間接的にもたらす任意の化合物をいうと理解されたい。シクロヘキサンヘキソールには、本明細書に記載の式I、II、III、IV、VもしくはVIの化合物、または類似体もしくは誘導体（例えば、機能性誘導体、化学的誘導体あるいは変種体）、その塩、プロドラッグ、多形、結晶性形態、溶媒和物もしくは水和物が含まれる。本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソールはイノシトールである。

30

## 【0073】

シクロヘキサンヘキソールには、薬学的に許容され得る塩が含まれる。「薬学的に許容され得る塩（1種類または複数種）」は、薬学的に許容され得、所望の薬物動態特性を有する塩を意味する。薬学的に許容され得る塩により、対象または患者の組織との接触における使用に適しており、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答などがなく、妥当なベネフィット/リスク比に相応した塩が意図される。薬学的に許容され得る塩は、例えば、S.M. Bergeら, J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1に記載されている。好適な塩としては、化合物中の酸性プロトンが無機塩基または有機塩基を反応し得る場合に形成され得る塩が挙げられる。好適な無機塩としては、アルカリ金属、例えば、ナトリウムおよびカリウム、マグネシウム、カルシウムならびにアルミニウムと形成されるものが挙げられる。好適な有機塩としては、有機塩基、例えば、アミン塩基、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどと形成されるものが挙げられる。また、好適な塩として、無機酸（例えば、塩酸および臭化水素酸）ならびに有機酸（例えば、酢酸、クエン酸、マレイン酸、ならびにアルカン-およびアーレーン-スルホン酸（メタンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸など））と形成される酸付加塩が挙げられる。酸性基が2つ存在する場合、薬学的に許容され得る塩は、一酸-一塩または二塩であり得、同様に、2つより多くの酸性基が存在する場合、かかる基の一部または全部が塩化され得る。

40

## 【0074】

シクロヘキサンヘキソールには、機能性誘導体、化学的誘導体、または変種体も含まれる。「機能性誘導体」は、本明細書に開示したシクロヘキサンヘキソールの活性と実質

50

的類似の活性（機能的または構造的のいずれか）を有する化合物をいう。用語「化学的誘導体」は、通常、塩基分子の一部ではないさらなる化学的部分を含む分子を示す。用語「変種体」は、構造と機能がシクロヘキサンヘキソールまたはその一部と実質的類似である分子を示すことが意図される。分子がシクロヘキサンヘキソールと「実質的に同様」とは、両分子が実質的に同様の構造を有する場合、または両分子が同様の生物学的活性を有する場合である。用語「類似体」には、機能がシクロヘキサンヘキソールと実質的に同様である分子が包含される。「類似体」には、他のものと構造的には同様であるが、わずかに組成に差がある化学物質の化合物が包含され得る。その差としては、限定されないが、原子または官能基が、異なる元素の原子または官能基で置換されていることが挙げられる。類似体および誘導体は、市販のコンピュータモデル設計プログラムを用いたコンピュータによる方法を用いて同定され得る。

10

## 【0075】

シクロヘキサンヘキソールには結晶性形態が包含され、該形態は多形として存在し得る。水または一般的な有機溶媒とともに形成される化合物の溶媒和物もまた、この用語に包含されることが意図される。また、化合物およびその塩の水和物形態も本発明に包含される。さらに、シクロヘキサンヘキソールの化合物のプロドラッグもこの用語に包含される。  
。

## 【0076】

用語「溶媒和物」は、化合物と1つ以上の溶媒分子との物理的会合体、または溶質（例えば、本明細書に開示したシクロヘキサンヘキソール）と溶媒（例えば、水、エタノールまたは酢酸）によって形成される可変的化学量論の複合体を意味する。この物理的会合は、種々の程度のイオン結合および共有結合（水素結合を含む）を伴うものであり得る。場合によっては、溶媒和物は、例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子内に組み込まれている場合、単離され得るものである。一般に、選択される溶媒は、溶質の生物学的活性に干渉しないものである。溶媒和物には、液相溶媒和物と単離可能な溶媒和物の両方が含まれる。代表的な溶媒和物としては、水和物、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。シクロヘキサンヘキソール化合物の脱水和物、共結晶、無水または非晶質形態もまた本明細書において企図される。用語「水和物」は、溶媒分子（1つまたは複数）がH<sub>2</sub>Oである溶媒和物を意味し、その一水和物、二水和物および種々の多水和物が包含される。溶媒和物は、当該技術分野で知られた種々の方法を用いて形成され得る。

20

## 【0077】

本明細書に開示したシクロヘキサンヘキソールの結晶性化合物は、遊離塩基、塩または共結晶の形態であり得る。遊離塩基化合物は、溶媒和物を形成させるために適切な溶媒の存在下で結晶化させ得る。シクロヘキサンヘキソールの酸塩化合物（例えば、HCl、HBr、安息香酸）もまた、溶媒和物の調製に使用され得る。例えば、溶媒和物は、酢酸または酢酸エチルの使用によって形成され得る。溶媒和物分子では、水素結合、ファン・デル・ワールス力もしくは分散力、または任意の2つの力もしくは3つすべての力の組合せによって結晶構造が形成され得る。

30

## 【0078】

溶媒和物を作製するために使用される溶媒の量は、常套的な試験によって決定され得る。例えば、シクロヘキサンヘキソールの一水和物は、各当量のシクロヘキサンヘキソールに対して約1当量の溶媒（H<sub>2</sub>O）を有するものであり得る。しかしながら、所望される溶媒和物の選択肢に応じて、より多く、またはより少ない溶媒が使用され得る。

40

## 【0079】

本発明における使用のためのシクロヘキサンヘキソールは、非晶質であってもよく、種々の結晶性多形（おそらく、種々の溶媒和状態もしくは水和状態で存在する）を有するものであってもよい。薬物の形態を変化させることにより、その物性を変更することが可能である。例えば、結晶性多形は、典型的には、互いに異なる可溶性を有し、そのため、熱力学的安定性の高い多形は、熱力学的安定性の低い多形よりも可溶性が低い。また、医薬用多形は、貯蔵寿命、バイオアベイラビリティ、形態構造、蒸気圧、密度、色および圧縮

50

性などの特性が異なり得る。

【0080】

用語「プロドラッグ」は、親化合物または活性薬物物質の共有結合誘導体または担体であって、少なくとも一部の生体内変化を受けた後、その薬理学的效果（1つまたは複数）を発揮するものを意味する。一般に、かかるプロドラッグは、代謝により切断可能な基を有し、例えば、血中での加水分解によってインビボで速やかに変換されて親化合物が生成するものであり、一般的に、親化合物のエステルおよびアミド類似体が挙げられる。プロドラッグは、化学安定性の改善、患者の受容性やコンプライアンスの改善、バイオアベイラビリティの改善、作用持続期間の延長、器官選択性の改善、製剤の改善（例えば、水可溶性の増大）および／または副作用（例えば、毒性）の低減の目的で製剤化される。一般に、プロドラッグそれ自体は、生物学的活性が弱いか、または全くもたないものであり、通常の条件下で安定である。プロドラッグは親化合物から、当該技術分野で知られた方法、例えば、A Textbook of Drug Design and Development、Krogsgaard-LarsenおよびH. Bundgaard（編）、Gordon & Breach、1991、特に第5章：“Design and Applications of Prodrugs”；Design of Prodrugs：Topical and Ocular Drug Delivery、K. B. Sloan（編）、Marcel Dekker、1998；Methods in Enzymology、K. Widderら（編）、第42巻、Academic Press、1985、特にpp. 309-396；Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery、第5版、M. Wolff（編）、John Wiley & Sons、1995、特に第1巻ならびにpp. 172-178およびpp. 949-982；Pro-Drugs as Novel Delivery Systems、T. HiguchiおよびV. Stella（編）、Am. Chem. Soc.、1975；ならびにBioreversible Carriers in Drug Design、E. B. Roche（編）、Elsevier、1987に記載のものなどを用いて容易に調製され得る。

10

20

30

40

【0081】

プロドラッグの例としては、限定されないが、本発明の化合物上のヒドロキシ官能基のエステル（例えば、酢酸エステル、ギ酸エステルおよび安息香酸エステル誘導体）、カルバメート（例えば、N,N-ジメチルアミノカルボニル）などが挙げられる。

【0082】

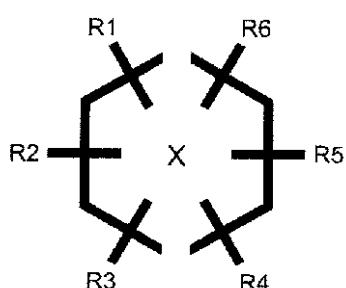
一般に、シクロヘキサンヘキソールのあらゆる物理形態が、本発明の範囲に含まれるものとする。

【0083】

シクロヘキサンヘキソールには、式I：

【0084】

【化1】



式I

50

(式中、Xは、シクロヘキサン、特に、myo-、scy11o、epi-、chiroまたはallo-イノシトールラジカルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の1つ以上は、独立して、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルキニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドである)

10

の基本構造を有する化合物、特に実質的に純粋な式Iの化合物、およびその薬学的に許容され得る塩、異性体、溶媒和物またはプロドラッグが包含される。本発明の一部の態様では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の4つまたは5つまたは全部がヒドロキシルである。本発明の特別な態様では、Xがscy11o-イノシトールのラジカルまたはepi-イノシトールのラジカルである式Iのシクロヘキサンヘキソールが使用される。

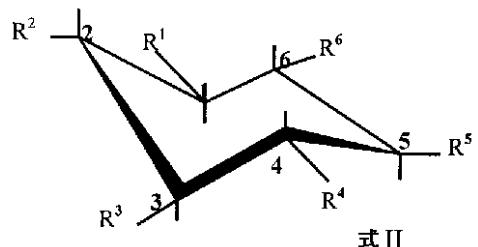
20

## 【0085】

本発明の一部の態様では、式II：

## 【0086】

## 【化2】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はヒドロキシルであるか、またはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つ以上が、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホン酸基、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドであり、他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>はヒドロキシルである)

30

の類型のシクロヘキサンヘキソール、特に、単離された純粋な特に実質的に純粋な式IIの化合物またはその薬学的に許容され得る塩が使用される。

40

## 【0087】

本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソールは、本明細書に規定した実質的に純粋な式IまたはIIの化合物である、ただし、(a) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つがアルキルまたはフッ素である場合、他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の4つ以下がヒドロキシルである、(b) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つがアミノまたはアジドである場合、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の4つ以下がヒドロキシルである、(c) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の2つがアミノである場合、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の3つ以下がヒドロキシルである、ならびに(d) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の3つがアミノ、カルボキシル、カルバミル、スルホニル、イソキサゾリル、イミダゾリルまたはチアゾリルである場合、他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はヒドロキシルである)

50

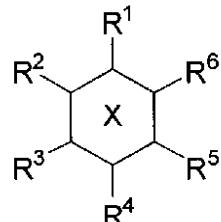
<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>は、すべてがヒドロキシルとはなり得ないものとする。

## 【0088】

本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソールは、式III：

## 【0089】

## 【化3】



式III

10

20

30

40

(式中、Xは、シクロヘキサン環であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はヒドロキシルであるか、またはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の少なくとも1つが、独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルオキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルケニル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルコキシ、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールオキシ、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アロイル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロアリール、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>複素環式基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシルオキシ、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>7</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、=NR<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-SH、-SO<sub>3</sub>H、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、-Si(R<sup>7</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>7</sup>)<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、オキソ、-PO<sub>3</sub>H、-NHC(O)R<sup>7</sup>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>7</sup>、-C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、ならびに-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルケニル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロアリールおよびC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>複素環式基から選択される)から選択され、残りのR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>の少なくとも1つはヒドロキシルである)

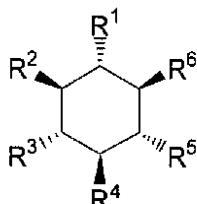
の実質的に純粋な化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。本発明の特別な態様では、式IIIの化合物の異性体、より具体的には、scyliol-またはepi-異性体が使用される。

## 【0090】

本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソールは、式IV：

## 【0091】

## 【化4】



式IV

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、式IIIで規定のとおりである)の実質的に純粋な化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

50

## 【0092】

「アルキル」、「アルコキシ」、「アルケニル」、「アルキニル」、「ヒドロキシリ」などのラジカルに関して本明細書で用いる用語は、非置換ラジカルと置換ラジカルの両方をいう。用語「置換された」は、本明細書で用いる場合、指定した原子上の任意の1つ以上の部分（例えば、ヒドロキシリ）が、選択した基で置き換えられていることを意味するが、ただし、指定した原子の通常の原子価を超えないものとし、置換により安定な化合物がもたらされるものとする。置換基および／またはラジカルの組合せは、かかる組合せによって安定な化合物がもたらされる場合のみ許容され得る。「安定な化合物」は、反応混合物から有用な純度まで単離すること、および有効な治療用薬剤に製剤化することに耐えるのに充分に強固な化合物をいう。

10

## 【0093】

用語「アルキル」は、単独または「アリールアルキル」などの他の用語内のいずれかで一価の飽和炭化水素ラジカルを意味し、これは直鎖（すなわち、線状）または分枝鎖であり得る。本発明の特定のある態様では、アルキルラジカルには、約1～24個または1～20個の炭素原子、好ましくは約1～10個、1～8個、3～8個、1～6個または1～3個の炭素原子が含まれる。アルキルラジカルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシリ、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、アミル、sec-ブチル、tert-ブチル、tert-ペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、ウンデシル、n-ドデシル、n-テトラデシル、ペンタデシル、n-ヘキサデシル、ヘプタデシル、n-オクタデシル、ノナデシル、エイコシリ、ドシリ、n-テトラコシリなど、ならびにその分枝鎖異形が挙げられる。本発明の特定のある実施形態において、アルキルラジカルは、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシリ、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、アミル、トリブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、tert-ペンチルおよびn-ヘキシリからなる群を含むまたはこれらからなる群より選択されるC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>低級アルキルである。アルキルラジカルは、シクロヘキサンヘキソールの調製が有意に干渉されず、かつ該化合物の有効性を有意に低下しない位置で、置換基によって任意選択で置換されたものであってもよい。アルキルラジカルは、任意選択で置換されたものであってもよい。特定のある態様において、アルキルラジカルは、1～5個の置換基、例えば、ハロ、低級アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、ヒドロキシリ、シアノ、ニトロ、チオ、アミノ、置換アミノ、カルボキシリ、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、硫酸基、スルホキシド、置換カルボキシリ、ハロゲン化低級アルキル（例えば、CF<sub>3</sub>）、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルカルボニルアミノ、アリール（例えば、フェニルメチル（すなわち、ベンジル））、ヘテロアリール（例えば、ピリジル）、および複素環式基（例えば、ピペリジニル、モルホリニル）で置換されたものである。

20

## 【0094】

本発明の一部の態様において、「置換アルキル」は、例えば1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基、例えば、アルキル、アルコキシ、オキソ、アルカノイル、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アルカノイルオキシ、シクロアルキル、アシル、アミノ、ヒドロキシアミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシアミノ、アラルキルアミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシリ、カルボキシリ、カルバミル、カルボキシリアルキル、ケト、チオケト、チオール、アルキルチオール、アリールチオ、アラルキルチオ、スルホンアミド、チオアルコキシ、およびニトロなどで置換されたアルキル基をいう。

30

## 【0095】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を含む非環式の分枝鎖または直鎖不飽和炭化水素ラジカルをいう。アルケニルラジカルは、約2～24個または2～10個の炭素原子、好ましくは約3～8個の炭素原子、より好ましくは約3～6個または2～6個

40

50

の炭素原子を含むものであり得る。好適なアルケニルラジカルの例としては、エテニル、プロペニル（プロプ-1-エン-1-イル、プロプ-1-エン-2-イル、プロプ-2-エン-1-イル（アリル）、プロプ-2-エン-2-イルなど）、ブテン-1-イル、ブト-1-エン-2-イル、2-メチル-プロプ-1-エン-1-イル、ブト-2-エン-1-イル、ブト-2-エン-2-イル、ブタ-1,3-ジエン-1-イル、ブタ-1,3-ジエン-2-イル、ヘキセン-1-イル、3-ヒドロキシヘキセン-1-イル、ヘプテン-1-イル、およびオクテン-1-イルなどが挙げられる。好ましいアルケニル基としては、エテニル（-CH=CH<sub>2</sub>）、n-プロペニル（-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>）、イソ-プロペニル（-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>）などが挙げられる。アルケニルラジカルは、アルキルと同様に、任意選択で置換されたものであってもよい。

10

## 【0096】

本発明の一部の態様において、「置換アルケニル」は、例えば1～3個の置換基、好ましくは1～2個の置換基、例えば、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、アルカノイル、アルカノイルオキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルバミル、ケト、チオケト、チオール、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、チオアルコキシ、アリール、ニトロなどで置換されたアルケニル基をいう。

20

## 【0097】

用語「アルキニル」は、1つ以上の三重結合を含む不飽和の分枝鎖または直鎖炭化水素ラジカルをいう。アルキニルラジカルは、約1～20個、1～15個または2～10個の炭素原子、好ましくは約3～8個の炭素原子、より好ましくは約3～6個の炭素原子を含むものであり得る。

## 【0098】

本発明の一部の態様では、「アルキニル」は、1～4個の三重結合を有する炭素数が2～6の直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいう。好適なアルキニルラジカルの例としては、エチニル、プロピニル（プロプ-1-イン-1-イル、プロプ-2-イン-1-イルなど）、ブチニル（ブト-1-イン-1-イル、ブト-1-イン-3-イルおよびブト-3-イン-1-イルなど）、ペンチニル（ペンチン-1-イル、ペンチン-2-イル、および4-メトキシペンチン-2-イルなど）、ならびに3-メチルブチン-1-イル、ヘキシン（ヘキシン-1-イル、ヘキシン-2-イルおよびヘキシン-3-イルなど）、ならびに3,3-ジメチルブチン-1-イルラジカルなどが挙げられる。このラジカルは、アルキルと同様に、任意選択で置換されたものであってもよい。用語「シクロアルキニル」は、環状のアルキニル基をいう。

30

## 【0099】

本発明の一部の態様において、「置換アルキニル」は、例えば、アルキル、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルバミル、ケト、チオケト、チオール、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、チオアルコキシ、アリール、ニトロなどの置換基で置換されたアルキニル基をいう。

40

## 【0100】

用語「アルキレン」は、約1～10個、1～8個、1～6個または2～6個の炭素原子を有し、2つ以上の共有結合のための結合点を有する線状または分枝鎖のラジカルをいう。かかるラジカルの例は、メチレン、エチレン、エチリデン、メチルエチレン、およびイソプロピリデンである。

用語「アルケニレン」は、約2～10個、2～8個または2～6個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合を有し、2つ以上の共有結合のための結合点を有する線状または分枝鎖

50

のラジカルをいう。かかるラジカルの例は、1, 1 - ビニリデン（ $\text{C H}_2 = \text{C}$ ）、1, 2 - ビニリデン（ $-\text{C H} = \text{C H}-$ ）、および1, 4 - ブタジエニル（ $-\text{C H} = \text{C H}-\text{C H}=\text{C H}-$ ）である。

#### 【0101】

本明細書で用いる場合、「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード、特にフルオロまたはクロロをいう。

#### 【0102】

用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、単独の-OH基をいう。

#### 【0103】

用語「シアノ」は、窒素原子と共有される4つの共有結合のうち3つを有する炭素ラジカル、特に、-CNをいう。10

#### 【0104】

用語「アルコキシ」は、炭素数が1～約10のアルキル部分を有する線状または分枝鎖のオキシ含有ラジカルをいい、置換されたものであってもよい。特定のアルコキシラジカルは、約1～6個1～4個または1～3個の炭素原子を有する「低級アルコキシ」ラジカルである。約1～6個の炭素原子を有するアルコキシとしては、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-O-ラジカル（式中、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルは、本明細書に示す意味を有する）が挙げられる。アルコキシラジカルの実例としては、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシが挙げられる。「アルコキシ」ラジカルは、任意選択で、本明細書に開示した1つ以上の置換基でさらに置換されていてもよく、例えば、アルキル原子（特に、低級アルキル）で置換して「アルキルアルコキシ」ラジカルとしたもの；ハロ原子（フルオロ、クロロまたはブロモなど）で置換して「ハロアルコキシ」ラジカル（例えば、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、およびフルオロプロポキシ）ならびに「ハロアルコキシアルキル」ラジカル（例えば、フルオロメトキシメチル、クロロメトキシエチル、トリフルオロメトキシメチル、ジフルオロメトキシエチル、およびトリフルオロエトキシメチル）としたものであり得る。20

#### 【0105】

用語「アシル」は、単独または組合せで、例えば、任意選択で置換されているヒドリド、アルキル（例えば、ハロアルキル）、アルケニル、アルキニル、アルコキシ（「アシルオキシ」例えば、アセチルオキシ、ブチリルオキシ、イソ-バレリルオキシ、フェニルアセチルオキシ、ベンゾイルオキシ、p-メトキシベンゾイルオキシ、ならびに置換アシルオキシ（アルコキシアルキルおよびハロアルコキシなど）、アリール、ハロ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、スルフィニル（例えば、アルキルスルフィニルアルキル）、スルホニル（例えば、アルキルスルホニルアルキル）、シクロアルキル、シクロアルケニル、チオアルキル、チオアリール、アミノ（例えば、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ）、ならびにアラルコキシから選択されるラジカルに結合されたカルボニルまたはチオカルボニル基を意味する。「アシル」ラジカルの実例は、ホルミル、アセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、フタロイル、マロンイル、ニコチニルなどである。30

#### 【0106】

本発明の一部の態様において、「アシル」は、-C(O)R<sup>9</sup>基（式中、R<sup>9</sup>は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルである）をいう。例としては、限定されないが、ホルミル、アセチル、シクロヘキシリカルボニル、シクロヘキルメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニルなどが挙げられる。40

#### 【0107】

用語「シクロアルキル」は、約3～16個または3～15個の炭素原子を有し、1、2、3または4個の環を含むラジカルをいい、ここで、かかる環は、懸垂様式で結合された

10

20

30

40

50

もの、または縮合されたものであり得る。本発明の一部の態様において、「シクロアルキル」は、1～2個の環を含み、1つの環に3～7個の炭素を含有し、任意選択で置換されている飽和炭化水素環系をいい、これは、さらに不飽和C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>炭素環式環と縮合したものであってもよい。シクロアルキル基の例としては、単環構造（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロドデシルなど）、または多環構造（例えば、アダマンタニルなど）が挙げられる。本発明の特定のある態様において、シクロアルキルラジカルは、約3～10個、3～8個、3～6個、または3～4個の炭素原子を有する「低級シクロアルキル」ラジカル、特に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリおよびシクロヘプチルである。また、用語「シクロアルキル」には、シクロアルキルラジカルがアリールラジカルまたはヘテロシクリルラジカルと縮合したラジカルが包含される。シクロアルキルラジカルは、任意選択で置換されたものであってもよい。

#### 【0108】

本発明の一部の態様において、「置換シクロアルキル」は、1～5個（特に、1～3個）の置換基、例えば限定されないが、アルキル、アルケニル、アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミノ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシリ、カルボキシリ、カルボキシリアルキル、ケト、チオケト、チオール、チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、およびニトロを有するシクロアルキル基をいう。

#### 【0109】

用語「シクロアルケニル」は、約2～16個、4～16個、2～15個、2～10個、4～10個、3～8個、3～6個または4～6個の炭素原子、1つ以上の炭素-炭素二重結合、および1、2、3または4個の環を含むラジカルをいい、ここで、かかる環は、懸垂様式で結合されたもの、または縮合されたものであり得る。本発明の特定のある態様において、シクロアルケニルラジカルは、3～7個の炭素原子を有する「低級シクロアルケニル」ラジカル、特に、シクロブテンイル、シクロpentenイル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプテンイルである。シクロアルケニルラジカルは、任意選択で、本明細書に開示した基で置換されたものであってもよい。

#### 【0110】

用語「シクロアルコキシ」は、オキシラジカルに結合されたシクロアルキルラジカル（特に、3～15個、3～8個または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキルラジカル）をいう。シクロアルコキシラジカルの例としては、シクロヘキソキシおよびシクロペントキシが挙げられる。シクロアルコキシラジカルは、任意選択で、本明細書に開示した基で置換されたものであってもよい。

#### 【0111】

用語「アリール」は、単独または組合せで、1、2または3個の環を含む炭素環式芳香族系をいい、ここで、かかる環は、懸垂様式で一緒に結合されたもの、または縮合されたものであり得る。用語「縮合された」は、第1の環と共に、または共有された隣接する2つの原子を有することにより第2の環が存在する（すなわち、結合または形成されている）ことを意味する。本発明の一部の態様において、アリールラジカルは、4～24個の炭素原子、特に、4～10個、4～8個、または4～6個の炭素原子を含む。用語「アリール」には、限定されないが、芳香族ラジカル、例えば、フェニル、ナフチル、インデニル、ベンゾシクロオクテニル、ベンゾシクロヘプテニル、ペンタレニル、アズレニル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ビフェニル、ジフェニル、アセフチレニル（acetyl phenyl）、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルおよびアントラセニルなどが含まれ、好ましくは、フェニルである。アリールラジカルは、任意選択で、例えば、1～4個の置換基、例えば、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アラルキル、ハロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、ア

10

20

30

40

50

ルカルノイルオキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、ウレイド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルバミル、アルコキシカルボニル、アルキルチオノ、アリールチオノ、アリールスルホニルアミン、スルホン酸、アルキルスルホニル、スルホンアミド、アリールオキシなどで置換されたものであってもよい（すなわち、「置換アリール」）。置換基は、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリールまたはアラルキルでさらに置換されたものであってもよい。本発明の一部の態様において、アリールラジカルは、ヒドロキシル、アルキル、カルボニル、カルボキシル、チオール、アミノ、および／またはハロで置換されたものである。用語「アラルキル」は、アルキル基に直接結合したアリールまたは置換アリール基、例えば、ベンジルなどをいう。置換アリールラジカルの他の具体例としては、クロロベンジルおよびアミノベンジルが挙げられる。

10

## 【0112】

用語「アリールオキシ」は、酸素原子に結合された上記規定のアリールラジカルをいう。例示的なアリールオキシ基としては、ナフチルオキシ、キノリルオキシ、イソキノリジニルオキシなどが挙げられる。

## 【0113】

用語「アリールアルコキシ」は、本明細書で用いる場合、アルコキシ基に結合されたアリール基をいう。アリールアルコキシの代表例としては、限定されないが、2-フェニルエトキシ、3-ナフト-2-イルプロポキシ、および5-フェニルペンチルオキシが挙げられる。

20

## 【0114】

用語「アロイル」は、本明細書に規定したカルボニルラジカルに結合された上記規定のアリールラジカルをいい、限定されないが、ベンゾイルおよびトルオイルが挙げられる。アロイルラジカルは、任意選択で、本明細書に開示した基で置換されたものであってもよい。

## 【0115】

用語「ヘテロアリール」は、炭素、窒素、イオウおよび酸素から選択される3~15個、3~10個、5~15個、5~10個、または5~8個の環構成員を有し、その少なくとも1つの環内原子はヘテロ原子である完全に不飽和のヘテロ原子含有環形状の芳香族ラジカルをいう。ヘテロアリールラジカルは、1、2または3個の環を含むものであり得、該環は、懸垂様式で結合されたもの、または縮合されたものであり得る。「ヘテロアリール」ラジカルの例としては、限定されないが、1~4個の窒素原子を含有する5~6員の不飽和ヘテロ単環式基、特に、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリルなど；1~5個の窒素原子を含有する縮合型不飽和複素環式基、特に、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニルなど；酸素原子を含有する3~6員の不飽和ヘテロ単環式基、特に、2-フリル、3-フリルなど；イオウ原子を含有する5~6員の不飽和ヘテロ単環式基、特に、2-チエニル、3-チエニルなど；1~2個の酸素原子および1~3個の窒素原子を含有する5~6員の不飽和ヘテロ単環式基、特に、オキサゾリル、イソキサゾリル、およびオキサジアゾリル；1~2個の酸素原子および1~3個の窒素原子を含有する縮合型不飽和複素環式基、特に、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど；1~2個のイオウ原子および1~3個の窒素原子を含有する5~6員の不飽和ヘテロ単環式基、例えば、チアゾリル、チアジアゾリルなど；1~2個のイオウ原子および1~3個の窒素原子を含有する縮合型不飽和複素環式基（ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど）などが挙げられる。また、この用語には、複素環式ラジカルがアリールラジカルと縮合したラジカル、特に、二環式ラジカル（ベンゾフラン、ベンゾチオフェンなど）などが包含される。ヘテロアリールラジカルは、任意選択で、本明細書に開示した基で置換されたものであってもよい。

30

40

50

## 【0116】

用語「複素環式」は、炭素、窒素、イオウおよび酸素から選択される約3～15個、3～10個、5～15個、5～10個、または3～8個の環構成員を有し、その少なくとも1つの環内原子はヘテロ原子である飽和および部分飽和ヘテロ原子含有環形状のラジカルをいう。複素環式ラジカルは、1、2または3個の環を含むものであり得、ここで、かかる環は、懸垂様式で結合されたもの、または縮合されたものであり得る。飽和複素環式ラジカルの例としては、限定されないが、1～4個の窒素原子を含有する3～6員の飽和ヘテロ単環式基〔例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、およびピペラジニル〕；1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含有する3～6員の飽和ヘテロ単環式基〔例えば、モルホリニル〕；ならびに1～2個のイオウ原子および1～3個の窒素原子を含有する3～6員の飽和ヘテロ単環式基〔例えば、チアゾリジニル〕などが挙げられる。部分飽和ヘテロシクリルラジカルの例としては、限定されないが、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフランおよびジヒドロチアゾールが挙げられる。実例としての複素環式ラジカルとしては、限定されないが、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリンジニル、1,3-ジオキソラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ピペリジニル、1,4-ジオキサンニル、モルホリニル、1,4-ジチアニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。

10

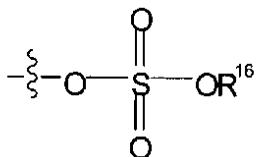
## 【0117】

用語「硫酸基」は、単独または他の用語と連結して使用され、当該技術分野で認知されており、式：

20

## 【0118】

## 【化5】



(式中、R<sup>1～6</sup>は、電子対、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、複素環式基、糖質、ペプチドまたはペプチド誘導体である)

30

で表され得る基が包含される。

## 【0119】

用語「スルホニル」は、単独または他の用語と連結して（アルキルスルホニルまたはアリールスルホニルなど）使用され、二価のラジカル-SO<sub>2</sub>-をいう。R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>の1つ以上がスルホニル基である本発明の一部の態様において、スルホニル基は、置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、または複素環式基、糖質、ペプチドもしくはペプチド誘導体に結合されたものであり得る。

30

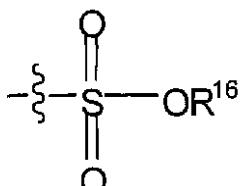
## 【0120】

用語「スルホン酸基」は、当該技術分野で認知されており、式：

40

## 【0121】

## 【化6】



(式中、R<sup>1～6</sup>は、電子対、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、複素環式基、糖質、ペプチドもし

50

くはペプチド誘導体である)  
で表され得る基が包含される。

## 【0122】

スルホン化アルキル基の例としては、エチル硫酸、エタンスルホン酸、2-アミノエタン-1-オール硫酸、1-プロパンスルホン酸、2-プロパンスルホン酸、1,2-ジエタンジスルホン酸、1,2-エタンジオール二硫酸、1,3-プロパンジスルホン酸、1-プロパノール硫酸、1,3-プロパンジオール二硫酸、1-ブタンスルホン酸、1,4-ブタンジオール二硫酸、1,2-エタンジオール二硫酸、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸、3-ヒドロキシプロパンスルホン酸硫酸基、1,4-ブタンスルホン酸、1,4-ブタンジオールー硫酸、1-ペンタンスルホン酸、1,5-ペンタンジスルホン酸、1,5-ペンタンジオール硫酸、4-ヘプタンスルホン酸、1,3,5-ヘプタントリオール三硫酸基、2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール三硫酸基、2-ヒドロキシメチル-2-メチル-1,3-プロパンジオール三硫酸基、1,3,5,7-ヘプタントラオール四硫酸基、1,3,5,7,9-ノナン五硫酸基、1-デカンスルホン酸、およびその薬学的に許容され得る塩が挙げられる。  
10

## 【0123】

シクロアルキルスルホン化基の例としては、1,3-シクロヘキサンジオール二硫酸基、および1,3,5-ヘプタントリオール三硫酸基が挙げられる。

## 【0124】

アリールスルホン化基の例としては、1,3-ベンゼンジスルホン酸、2,5-ジメトキシ-1,4-ベンゼンジスルホン酸、4-アミノ-3-ヒドロキシ-1-ナフタレンスルホン酸、3,4-ジアミノ-1-ナフタレンスルホン酸、およびその薬学的に許容され得る塩が挙げられる。  
20

## 【0125】

複素環式スルホン化化合物の例としては、3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸およびテトラヒドロチオフェン-1,1-ジオキシド-3,4-ジスルホン酸、およびその薬学的に許容され得る塩が挙げられる。

## 【0126】

スルホン化糖質の例は、スクロースオクタスルホン酸基、5-デオキシ-1,2-O-イソプロピリデン- -D-キシロフラノース-5-スルホン酸またはそのアルカリ土類金属塩、メチル- -D-グルコピラノシド2,3-二硫酸基、メチル4,-O-ベンジリデン- -D-グルコピラノシド2,3-二硫酸基、2,3,4,3',4'-スクロース五硫酸基、1,3:4,6-ジ-O-ベンジリデン-D-マンニトール2,5-二硫酸基、D-マンニトール2,5-二硫酸基、2,5-ジ-O-ベンジル-D-マンニトール四硫酸基、ならびにその薬学的に許容され得る塩である。  
30

## 【0127】

用語「スルフィニル」は、単独または他の用語と連結して(アルキルスルフィニル(すなわち、-S(O)-アルキル)もしくはアリールスルフィニルなど)使用され、二価のラジカル-S(O)-をいう。

## 【0128】

用語「スルホキシド」は、ラジカル-S=Oをいう。

## 【0129】

用語「アミノ」は、単独または組合せで、窒素原子(N)が、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールまたはシリルの任意の組合せの3つの置換基に結合されたラジカルであって、一般化学式：-NR<sup>1,0</sup>R<sup>1,1</sup>(式中、R<sup>1,0</sup>およびR<sup>1,1</sup>は、水素、ヒドロキシル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シリル、ヘテロアリール、または複素環式(置換されたものであってもそうでなくてもよい)の任意の組合せであり得る)を有するラジカルをいう。任意選択で、窒素原子上の1つの置換基をヒドロキシル基(-OH)とし、ヒドロキシルアミンとして知られるアミンとしてもよい。アミノ基の実例は、アミノ(-NH<sub>2</sub>)、アル  
40

キルアミノ、アシルアミノ、シクロアミノ、アシクロアルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、および低級アルキルシリルアミノ、特に、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、2-プロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、シクロプロピルアミノ、ベンジルアミノ、アリルアミノ、ヒドロキシリルアミノ、シクロヘキシリルアミノ、ペペリジン、ベンジルアミノ、ジフェニルメチルアミノ、トリチルアミノ、トリメチルシリルアミノ、ならびにジメチルtert-ブチルシリルアミノである。

## 【0130】

用語「チオール」は、-SHを意味する。

## 【0131】

用語「スルフェニル」は、ラジカル-SR<sup>1-2</sup>（式中、R<sup>1-2</sup>は水素ではない）をいう。R<sup>1-2</sup>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、シリル、複素環式基、ヘテロアリール、カルボニル、またはカルボキシルであり得る。

## 【0132】

用語「チオアルキル」は、単独または組合せで、イオウ原子(S)がアルキル（これは、置換されたものであってもよい）に結合された化学官能基をいう。チオアルキル基の例は、チオメチル、チオエチル、およびチオプロピルである。

## 【0133】

用語「チオアリール」は、単独または組合せで、イオウ原子(S)が、一般化学式：-SR<sup>1-3</sup>（式中、R<sup>1-3</sup>はアリール基である）を有するアリール基（これは、置換されたものであってもよい）に結合された化学官能基をいう。チオアリール基および置換チオアリール基の実例は、チオフェニル、パラ-クロロチオフェニル、チオベンジル、4-メトキシ-チオフェニル、4-ニトロ-チオフェニル、およびパラ-ニトロチオベンジルである。

## 【0134】

用語「チオアルコキシ」は、単独または組合せで、イオウ原子(S)が、一般化学式-SR<sup>1-5</sup>（式中、R<sup>1-5</sup>はアルコキシ基である）を有するアルコキシ基（これは、置換されたものであってもよい）に結合された化学官能基をいう。本発明の一部の態様において、「チオアルコキシ基」は、1~6個の炭素原子を有し、-S-(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基（式中、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルは、上記規定の意味を有する）をいう。1~6個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝鎖チオアルコキシ基またはラジカル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>チオアルコキシとしても知られる)の実例としては、チオメトキシおよびチオエトキシが挙げられる。

用語「カルボニル」は、酸素原子と共有される4つの共有結合のうち2つを有する炭素ラジカルをいう。

## 【0135】

用語「カルボキシル」は、単独または組合せで、-C(O)OR<sup>1-4</sup>-（式中、R<sup>1-4</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、チオール、アリール、ヘテロアリール、チオアルキル、チオアリール、チオアルコキシ、または複素環（これは、任意選択で置換されたものであってもよい）である）をいう。本発明の一部の態様において、カルボキシル基は、エステル化された形態であり、エステル形成基として低級アルキル基を含むものであり得る。本発明の特別な態様では、-C(O)OR<sup>1-4</sup>により、エステルまたはアミノ酸誘導体がもたらされる。また、エステル化形態を、本明細書では特に「カルボン酸エステル」という。本発明の一部の態様において、「カルボキシル」は、置換されたものであってもよく、特に、アルキル（これは、任意選択で、アミノ、アミン、ハロ、アルキルアミノ、アリール、カルボキシルまたは複素環式基の1つ以上で置換されたものである）で置換されたものであり得る。本発明の特別な態様では、カルボキシル基は、メトキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-アルコキシカルボニル（tert-ブトキシカルボニルなど）、1つもしくは2つのアリールラジカル（例えば、限定されないが、フェニル（これは、例えば、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシル、ハロおよび/またはニトロで任意選択で置換されたもの

10

20

30

40

50

である)を有するアリールメトキシカルボニル、例えば、ベンジルオキシカルボニル、メトキシベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2-プロモエトキシカルボニル、2-ヨードエトキシカルボニルtert-ブチルカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、ベンズヒドロキシカルボニル、ジ-(4-メトキシフェニル-メトキシカルボニル、2-プロモエトキシカルボニル、2-ヨードエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、または2-トリフェニルシリルエトキシカルボニルである。エステル化形態のさらなるカルボキシリ基は、シリルオキシカルボニル基、例えば、有機シリルオキシカルボニルである。かかる化合物におけるケイ素置換基は、低級アルキル(例えば、メチル)、アルコキシ(例えば、メトキシ)、および/またはハロ(例えば、塩素)で置換されたものであってもよい。ケイ素置換基の例としては、トリメチルシリルおよびジメチルtert-ブチルシリルが挙げられる。

10

## 【0136】

用語「カルボキサミド」は、単独または組合せで、カルボニル基の2つの非共有結合の一方に結合されたアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モノシクロアルキルアミノ、アルキルシクロアルキルアミノ、およびジシクロアルキルアミノラジカルをいう。

## 【0137】

用語「ニトロ」は、-NO<sub>2</sub>-を意味する。

20

## 【0138】

シクロヘキサンヘキソール内のラジカルは、当業者に自明の1つ以上の置換基、例えば、限定されないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカノイル、アルキレン、アルケニレン、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルキレン、ハロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルケニルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリール、アルキルアリール、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、複素環式基、ヘテロアリール、スルホニル、スルフェニル、アルキルスルホニル、スルフィニル、アルキルスルフィニル、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、アミノ、オキシ、ハロ、アジド、チオ、シアノ、ヒドロキシル、ホスホナト、ホスフィナト、チオアルキル、アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールスルホニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールアセトアミドイル、アリールオキシ、アロイル、アラルカノイル、アラルコキシ、アリールオキシアルキル、ハロアリールオキシアルキル、ヘテロアロイル、ヘテロアラルカノイル、ヘテロアラルコキシ、ヘテロアラルコキシアルキル、チオアリール、アリールチオアルキル、アルコキシアルキル、およびアシル基で置換されたものであってもよい。本発明の一部の実施形態では、置換基として、アルキル、アルコキシ、アルキニル、ハロ、アミノ、チオ、オキシ、およびヒドロキシルが挙げられる。

30

## 【0139】

本発明における使用のために、シクロヘキサンヘキソールの広い定義を本明細書に記載しているが、式I、II、IIIまたはIVの特定の化合物が、より具体的に記載され得る。

40

## 【0140】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは、単離された、特に純粋な、より特別には実質的に純粋な式Iの化合物であって、式中、Xは、scy11o-イノシトールラジカル、epi-イノシトールラジカルならびにその立体配置異性体のラジカルであり、

(a) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はヒドロキシルであるか、または

(b) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つ以上、2つ以上または3つ以上が、独立して、任意選択で置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、アル

50

キレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>はヒドロキシルである。

## 【0141】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは、単離された、特に純粋な、より特別には実質的に純粋な式IIの化合物であって、式中、

(a) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はヒドロキシルであるか、または  
 (b) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つ以上、2つ以上または  
 3つ以上が、独立して、任意選択で置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、アル  
 キレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケ  
 ニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、  
 ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニ  
 ル、スルフェニル、スルフィニル、スルホン酸基、アミノ、イミノ、アジド、チオール、  
 チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、  
 セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カル  
 ボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、  
 R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>はヒドロキシルである。

## 【0142】

本発明の特別な態様では、シクロヘキサンヘキソールには、(a) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、  
 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つがアルキルまたはフッ素である場合、その他のR<sup>1</sup>、  
 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の4つより多くがヒドロキシルである、(b)  
 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つがアミノまたはアジドである場合、  
 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の4つより多くがヒドロキシルである、  
 (c) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の2つがアミノである場合、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の3つより多くがヒドロキシルである、ならびに(d) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>がイソプロ  
 ピリデンである式IまたはIIの化合物は包含されない。

## 【0143】

本発明のいくつかの態様では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1  
 つ以上がアルキル、アルコキシまたはハロであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R  
 5および/またはR<sup>6</sup>は水素であるシクロヘキサンヘキソールが使用される。

## 【0144】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは、式IまたはIIの1位、  
 2位、3位、4位、5位または6位の1ヶ所以上の水素が、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R  
 5およびR<sup>6</sup>に関して本明細書に開示したラジカル、例えば、任意選択で置換されたアル  
 キル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオ  
 キシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキ  
 シ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキ  
 シ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホン酸基、  
 アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニ  
 トロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カル  
 ボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミド、特に  
 、任意選択で置換されたアルキル、アルケニル、アルコキシ、アミノ、イミノ、チオール  
 、ニトロ、シアノ、ハロまたはカルボキシルで置換された式IまたはIIの化合物である  
 。

10

20

30

40

50

## 【0145】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つ以上、2つ以上または3つ以上が、独立して、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホン酸基、スルホキシド、硫酸基、ニトロ、シアノ、イソシアナト、チオアリール、チオアルコキシ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、C1、I、Br、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>はヒドロキシルである式IまたはIIの化合物である。

10

## 【0146】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは、単離された、特に純粋な、より特別には実質的に純粋な式IまたはIIの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つ以上、2つ以上または3つ以上が、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルケニレン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルオキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルケニル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、アシルオキシ、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホン酸基、スルホキシド、硫酸基、イソシアナト、チオアリール、チオアルコキシ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、アリール、アロイル、アリールオキシ、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アセチル、ヘテロアリール、複素環式基、アミノ、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、ニトロ、シアノ、ハロ(例えば、Cl、IもしくはBr)、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>はヒドロキシルである。特別な態様では、(a) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つがアルキルまたはフッ素である場合、他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の4つ以下がヒドロキシルである、(b) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つがアミノである場合、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の4つ以下がヒドロキシルである、(c) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の2つがアミノである場合、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>の3つ以下がヒドロキシルである、ならびに(d) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>はイソプロピリデンではない。

20

## 【0147】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式Iの化合物であって、式中、R<sup>2</sup>は、エクアトリアル位(equatorial position)のヒドロキシルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも1、2、3または4つが、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルフェニル、スルホニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミド、特にC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルケニレン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルオキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルケニル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、Cl、IまたはBrであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>がヒドロキシルである。

30

## 【0148】

40

50

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式Iの化合物であって、式中R<sup>2</sup>は、エクアトリアル位のヒドロキシルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも2つが、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミド、特にC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルケニレン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルオキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>、IまたはBrであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>がヒドロキシルである。

10

## 【0149】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式IまたはIIの化合物であって、式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも2つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つ、2つ、3つもしくは4つまたはそれ以上が、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミド、特にC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルケニレン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルオキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>、IまたはBrである。

20

## 【0150】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式IまたはIIの化合物であって、式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも2つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の2つ以上が、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシルまたはアシルオキシ、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、アミノ、イミノ、シアノ、イソシアナト、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、ハロ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイル、およびカルボキサミド、特にC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルケニレン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルオキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルケニル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>、IまたはBrである。

40

## 【0151】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式IまたはIIの化合物であって、式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも2つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の3つ以上

50

が、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシリル、アシリルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、アジド、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミド、特に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_8$ アルケニレン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、アリール $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、C1、IまたはBrである。

10

## 【0152】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式IまたはIIの化合物であって、式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも3つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つ、2つま3つが、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシリル、アシリルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミド、特に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_8$ アルケニレン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、アリール $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、C1、IまたはBrである。

20

## 【0153】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式IまたはIIの化合物であって、式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも4つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つまたは2つが、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシリル、アシリルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルホン酸基、スルフェニル、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、アジド、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミド、特に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_8$ アルケニレン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、アリール $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、C1、IまたはBrである。

30

## 【0154】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式IまたはIIの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>3</sup>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシリル、アシリルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、アジド、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミド、特に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_8$ アルケニレン、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、アリール $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、C1、IまたはBrである。

40

50

オ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドである。一部の実施形態では、R<sup>3</sup>は、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、イミノ、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホキシド、硫酸基、チオアルコキシ、チオアリール、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミド、特に、アルコキシ、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホキシド、硫酸基、チオアルコキシ、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドからなる群より選択される。特別な実施形態では、R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルケニレン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルオキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルケニル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アセチル、ハロおよびカルボン酸エステルからなる群より選択され、特にC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルケニレン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルオキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルケニル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>、IまたはB<sub>r</sub>からなる群より選択される。

10

20

30

40

50

## 【0155】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式IまたはIIの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>2</sup>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、アジド、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドである。一部の実施形態では、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>アルケニレン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルオキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルケニル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アセチル、ハロおよびカルボン酸エステルからなる群より選択される。

## 【0156】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つ、2つ、3つ、4つまたは5つが、各々、独立して、

(a) 1～24個の炭素原子、特に、1～10個または1～6個の炭素原子を有するアルキル；

(b) 3～16個の炭素原子、特に、3～10個または3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル；

(c) 2～24個の炭素原子、特に、2～10個または2～6個の炭素原子を有するアルケニル；

(d) 4～16個の炭素原子、特に、4～10個または4～6個の炭素原子を有するシクロアルケニル；

(e) 4～24個の炭素原子、特に、4～10個、4～8個、または6個の炭素原子を有するアリール；

(f) アラルキル、アルカリール、アラルケニル、またはアルケニルアリール；

(g) 3～10個、特に、3～8個または3～6個の環員と、酸素、窒素およびイオウからなる群より選択される少なくとも1個の原子とを含む複素環式基；

(h) 1~6個の炭素原子または1~3個の炭素原子を有するアルコキシ、特に、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシまたはtert-ブトキシ、特にメトキシ、あるいは

(i) ハロ、特に、フッ素、塩素または臭素、特に塩素である。

### 【0157】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>2</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つ、2つ、3つ、4つまたは5つが、各々、独立して、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ペントデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、エイコシル、ドコシル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、クロロ、シクロプロピル、シクロベンチル、シクロヘキシル、ビニル、アリル、プロペニル、オクタジエニル、オクテニル、デセニル、ドデセニル、テトラデセニル、ヘキサデセニル、オクタデセニル、オクタデカジエニル、ノナデセニル、オクタデカトリエニル、アラキドニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、フェニル、ビフェニル、ターフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、ピリジル、フリル、またはチアゾリルである。

### 【0158】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つ、2つ、3つ、4つまたは5つが、各々、独立して、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ペントデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、エイコシル、ドコシル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、クロロ、シクロプロピル、シクロベンチル、シクロヘキシル、ビニル、アリル、プロペニル、オクタジエニル、オクテニル、デセニル、ドデセニル、テトラデセニル、ヘキサデセニル、オクタデセニル、オクタデカジエニル、ノナデセニル、オクタデカトリエニル、アラキドニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、フェニル、ビフェニル、ターフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、ピリジル、フリル、またはチアゾリルである。

### 【0159】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つまたは2つが、カルボキシル、カルバミル、スルホニル、またはN原子を含む複素環式基、より具体的には、N-メチルカルバミル、N-プロピルカルバミル、N-シアノカルバミル、アミノスルホニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、およびチアゾリルである。

### 【0160】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>2</sup>がヒドロキシルである；ならびにR<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニルオキシ、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルケニル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルコキシ、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリールオキシ、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール-C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アロイル、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロアリール、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>複素環式基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アシリル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アシリルオキシ、ヒドロキシル、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>7</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-、=NR<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-SH、-SO<sub>3</sub>H、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、-Si(R<sup>7</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>7</sup>)<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、オキソ、-PO<sub>3</sub>H、-NHC(O)R<sup>7</sup>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>7</sup>、-C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-

10

20

30

40

50

$S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^7$ 、ならびに $-S(O)_2NR^7R^8$ （式中、 $R^7$ および $R^8$ は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリールおよび $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式から選択される）から選択される；ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ すべてがヒドロキシリではないものとする。

## 【0161】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、 $R^2$ がヒドロキシリである； $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ の1つがヒドロキシリである；ならびに $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ の4つは、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{11}$ アロイル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ アシルオキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $=NR^7$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-Si(R^7)_3$ 、 $-OSi(R^7)_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^7$ 、オキソ、 $-PO_3H$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ 、 $R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^7$ 、ならびに $-S(O)_2NR^7R^8$ （式中、 $R^7$ および $R^8$ は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリールおよび $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式から選択される）から選択される。

## 【0162】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、 $R^2$ がヒドロキシリである； $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ の2つがヒドロキシリである；ならびに $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ の3つは、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{11}$ アロイル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ アシルオキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $=NR^7$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-Si(R^7)_3$ 、 $-OSi(R^7)_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^7$ 、オキソ、 $-PO_3H$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ 、 $R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^7$ 、ならびに $-S(O)_2NR^7R^8$ （式中、 $R^7$ および $R^8$ は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリールおよび $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式から選択される）から選択される。

## 【0163】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式IIまたはIVの化合物であって、式中、 $R^2$ がヒドロキシリである； $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ の3つがヒドロキシリである；ならびに $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ の2つは、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シ

クロアルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール -  $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$  アロイル、 $C_6 \sim C_{10}$  ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$  複素環式基、 $C_1 \sim C_6$  アシル、 $C_1 \sim C_6$  アシルオキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-NR^7R^8$  -、 $=NR^7$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-Si(R^7)_3$ 、 $-OSi(R^7)_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^7$ 、オキソ、 $-PO_3H$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^7$ 、ならびに $-S(O)_2NR^7R^8$ （式中、 $R^7$  および  $R^8$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$  シクロアルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール  $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  ヘテロアリールおよび  $C_3 \sim C_{10}$  複素環式から選択される）から選択される。 10

## 【0164】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式ⅠⅡまたはⅣの化合物であって、式中、 $R^2$  がヒドロキシルである； $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の 4 つがヒドロキシルである；ならびに  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の 1 つは、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$  シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール -  $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$  アロイル、 $C_6 \sim C_{10}$  ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$  複素環式基、 $C_1 \sim C_6$  アシル、 $C_1 \sim C_6$  アシルオキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^7$ 、 $-NR^7R^8$  -、 $=NR^7$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-Si(R^7)_3$ 、 $-OSi(R^7)_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^7$ 、オキソ、 $-PO_3H$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^7$ 、ならびに $-S(O)_2NR^7R^8$ （式中、 $R^7$  および  $R^8$  は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$  シクロアルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール  $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  ヘテロアリールおよび  $C_3 \sim C_{10}$  複素環式から選択される）から選択される。 20

## 【0165】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式ⅠⅡまたはⅣの化合物であって、式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の 1 つは、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アシル、ハロ、オキソ、 $=NR^7$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $CO_2R^7$ 、または $-SO_2R^7$ （式中、 $R^7R^8$  は上記規定のとおりである）である；ならびに残りの  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の 4 つ以下がヒドロキシルである。 30

## 【0166】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式ⅠⅡまたはⅣの化合物であって、式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の 2 つは、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アシル、ハロ、オキソ、 $=NR^7$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $CO_2R^7$ 、または $-SO_2R^7$ （式中、 $R^7R^8$  は上記規定のとおりである）である；ならびに  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の 3 つ以下がヒドロキシルである。 40

## 【0167】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式ⅠⅡまたはⅣの化合物であって、式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の 3 つは、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ハロ、オキソ、 $=NR^7$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $CO_2R^7$ 、または $-SO_2R^7$ （式中、 $R^7R^8$  は上記規定のとおりである）である；ならびに  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の 3 つ以下がヒドロキシルである。 50

$R^7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $CO_2R^7$ 、または $-SO_2R^7$ （式中、 $R^7R^8$ は上記規定のとおりである）である；ならびに $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ の2つ以下がヒドロキシルである。

### 【0168】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および/または $R^6$ の1つ、2つ、3つ、4つまたは5つがヒドロキシルであり、その他の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および/または $R^6$ は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルもしくはカルボキサミド、特に、アルキル、アルコキシ、アセチル、ハロ、カルボン酸エステル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、ニトロ、チオアルコキシ、シアノ、またはハロ、好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アセチル、ハロ、またはカルボン酸エステルであり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および/または $R^6$ の少なくとも1つは、アルコキシ、特に、約1~6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブロキシ、イソプロロポキシおよびtert-ブロキシであり、これらは、アルキル、ハロ（例えば、フルオロ）、置換アルキル（例えば、アルキルハロ、ハロアルキルハロ、アルキルハロアルキル）、シアノ、アミノ、ニトロまたはシクロアルキル、より具体的には、 $CF_3$ 、 $CF_3CF_2$ 、 $CF_3CH_2$ 、 $CH_2NO_2$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $C(CH_2)_3$ 、または3~4員のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）で置換されたものであってよい。

### 【0169】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および/または $R^6$ の2つがヒドロキシルであり、その他の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および/または $R^6$ は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルもしくはカルボキサミド、特に、アルキル、アルコキシ、アセチル、ハロ、カルボン酸エステル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、ニトロ、チオアルコキシ、シアノ、またはハロ、好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アセチル、ハロ、またはカルボン酸エステルであり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および/または $R^6$ の少なくとも1つは、アルコキシ、特に、約1~6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブロキシ、イソプロロポキシおよびtert-ブロキシであり、これらは、アルキル、ハロ（例えば、フルオロ）、置換アルキル（例えば、アルキルハロ、ハロアルキルハロ、アルキルハロアルキル）、シアノ、アミノ、ニトロまたはシクロアルキル、より具体的には、 $CF_3$ 、 $CF_3CF_2$ 、 $CF_3CH_2$ 、 $CH_2NO_2$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $C(CH_2)_3$ 、または3~4員のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）で置換されたものであってよい。

### 【0170】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたは

10

20

30

40

50

I V の化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および / または R<sup>6</sup> の 3 つがヒドロキシルであり、その他の R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および / または R<sup>6</sup> は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルもしくはカルボキサミド、特に、アルキル、アルコキシ、アセチル、ハロ、カルボン酸エステル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、ニトロ、チオアルコキシ、シアノ、またはハロ、好ましくは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、アセチル、ハロ、またはカルボン酸エステルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および / または R<sup>6</sup> の少なくとも 1 つは、アルコキシ、特に、約 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよび tert - ブトキシであり、これらは、アルキル、ハロ（例えば、フルオロ）、置換アルキル（例えば、アルキルハロ、ハロアルキルハロ、アルキルハロアルキル）、シアノ、アミノ、ニトロまたはシクロアルキル、より具体的には、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、または 3 ~ 4 員のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）で置換されたものであってもよい。

10

20

30

40

50

## 【0171】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式 I、II、III または IV の化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および / または R<sup>6</sup> の 4 つがヒドロキシルであり、その他の R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および / または R<sup>6</sup> は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルもしくはカルボキサミド、特に、アルキル、アルコキシ、アセチル、ハロ、カルボン酸エステル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、ニトロ、チオアルコキシ、シアノ、またはハロ、好ましくは、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、アセチル、ハロ、またはカルボン酸エステルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および / または R<sup>6</sup> の少なくとも 1 つは、アルコキシ、特に、約 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよび tert - ブトキシであり、これらは、アルキル、ハロ（例えば、フルオロ）、置換アルキル（例えば、アルキルハロ、ハロアルキルハロ、アルキルハロアルキル）、シアノ、アミノ、ニトロまたはシクロアルキル、より具体的には、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、または 3 ~ 4 員のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）で置換されたものであってもよい。

## 【0172】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式 I、II、III または IV の化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および / または R<sup>6</sup> の 5 つがヒドロキシルであり、その他の R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および / または R<sup>6</sup> は、アルコキシ、特に、約 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよび tert - ブトキシであり、これらは、アルキル、ハロ（例えば、フルオロ）、置換アルキル（例えば、アルキルハロ、ハロアルキルハロ、アルキルハロアルキル）、シアノ、アミノ、ニトロまたはシクロ

アルキル、より具体的には、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{CF}_2$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2)_3$ 、または3～4員のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）で置換されたものであってもよい。

### 【0173】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ および/または $\text{R}^6$ の1つ、2つまたは3つが、各々、独立して-OR<sup>1~7</sup>であり、式中、 $\text{R}^{1~7}$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシリル、アシリルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドまたは糖質である。一態様において、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ および/または $\text{R}^6$ の1つ、2つまたは3つが、各々、独立して-OR<sup>1~7</sup>であり、式中、 $\text{R}^{1~7}$ は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、最も特別には $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルである。  
10

### 【0174】

選択した式I、II、III、IVまたはIVのシクロヘキサンヘキソールにおいて、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ および/または $\text{R}^6$ の少なくとも1つは、-OR<sup>2~0</sup>（式中、 $\text{R}^{2~0}$ は、- $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{CF}_2$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2)_3$ 、またはシクロプロピルである）である。  
20

### 【0175】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ がヒドロキシルであり、 $\text{R}^6$ が、アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシであり、これらは、アルキル、ハロ（例えば、フルオロ）、置換アルキル（例えば、アルキルハロ、ハロアルキルハロ、アルキルハロアルキル）、シアノ、アミノ、ニトロまたはシクロアルキル、より具体的には、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{CF}_2$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2)_3$ 、または3～4員のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）で置換されたものであってもよい。本発明の特別な実施形態では、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ がヒドロキシルであり、 $\text{R}^6$ が、-OR<sup>2~0</sup>（式中、 $\text{R}^{2~0}$ は、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{CF}_2$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2)_3$ 、またはシクロプロピルである）である。本発明の別の特別な実施形態では、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ がヒドロキシルであり、 $\text{R}^6$ がメトキシである。  
30

### 【0176】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^6$ がヒドロキシルであり、 $\text{R}^5$ が、アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシであり、これらは、アルキル、ハロ（例えば、フルオロ）、置換アルキル（例えば、アルキルハロ、ハロアルキルハロ、アルキルハロアルキル）、シアノ、アミノ、ニトロまたはシクロアルキル、より具体的には、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{CF}_2$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2)_3$ 、または3～4員のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）で置換されたものであってもよい。本発明の特別な実施形態では、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^6$ がヒドロキシルであり、 $\text{R}^5$ が、-OR<sup>2~0</sup>（式中、 $\text{R}^{2~0}$ は、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{CF}_2$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2)_3$ 、またはシクロプロピルである）である。本発明の別の特別な実施形態では、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^6$ がヒドロキシルであり、 $\text{R}^5$ がメトキシである。  
40  
50

## 【0177】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>4</sup>が、アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシであり、これらは、アルキル、ハロ（例えば、フルオロ）、置換アルキル（例えば、アルキルハロ、ハロアルキルハロ、アルキルハロアルキル）、シアノ、アミノ、ニトロまたはシクロアルキル、より具体的には、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N<sub>O</sub><sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、または3～4員のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）で置換されたものであってもよい。本発明の特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>4</sup>が、-OR<sup>2</sup>（式中、R<sup>2</sup>は、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N<sub>O</sub><sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、またはシクロプロピルである）である。本発明の別の特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>4</sup>がメトキシである。

10

## 【0178】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>3</sup>が、アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシであり、これらは、アルキル、ハロ（例えば、フルオロ）、置換アルキル（例えば、アルキルハロ、ハロアルキルハロ、アルキルハロアルキル）、シアノ、アミノ、ニトロまたはシクロアルキル、より具体的には、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N<sub>O</sub><sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、または3～4員のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）で置換されたものであってもよい。本発明の特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>3</sup>が、-OR<sup>2</sup>（式中、R<sup>2</sup>は、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N<sub>O</sub><sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、またはシクロプロピルである）である。本発明の別の特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>3</sup>がメトキシである。

20

## 【0179】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>2</sup>が、アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシであり、これらは、アルキル、ハロ（例えば、フルオロ）、置換アルキル（例えば、アルキルハロ、ハロアルキルハロ、アルキルハロアルキル）、シアノ、アミノ、ニトロまたはシクロアルキル、より具体的には、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N<sub>O</sub><sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、または3～4員のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）で置換されたものであってもよい。本発明の特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>2</sup>が、-OR<sup>2</sup>（式中、R<sup>2</sup>は、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N<sub>O</sub><sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、またはシクロプロピルである）である。本発明の別の特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>2</sup>がメトキシである。

30

## 【0180】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>1</sup>が、アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシであり、これらは、アルキル、ハロ（例えば、フルオロ）、置換アルキル（例えば、アルキルハロ、ハロアルキルハロ、アルキルハロアルキル）、シアノ、アミノ、ニトロまたはシクロアルキル、より具体的には、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N<sub>O</sub><sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、または3～4員のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）で置換されたものであってもよい。本発明の特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>1</sup>がメトキシである。

40

50

$O_2$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $C(CH_2)_3$ 、または3～4員のシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）で置換されたものであってもよい。本発明の特別な実施形態では、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ がヒドロキシリである、 $R^1$ が、-OR<sup>20</sup>（式中、R<sup>20</sup>は、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、またはシクロプロピルである）である。本発明の別の特別な実施形態では、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ がヒドロキシリであり、 $R^1$ がメトキシである。

## 【0181】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式ⅠⅡまたはⅣの化合物であって、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ または $R^6$ の2つ、3つ、4つまたは5つがヒドロキシリである； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ または $R^6$ の少なくとも1つは、任意選択で置換されているアルコキシである；ならびに残りの $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ または $R^6$ は、もしあれば、独立して、 $C_1$ ～ $C_6$ アルキル、 $C_2$ ～ $C_6$ アルケニル、 $C_2$ ～ $C_6$ アルキニル、 $C_1$ ～ $C_6$ アルコキシ、 $C_2$ ～ $C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3$ ～ $C_{10}$ シクロアルキル、 $C_1$ ～ $C_6$ アシル、 $C_1$ ～ $C_6$ アシルオキシ、ヒドロキシリ、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>7</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-、=NR<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-SH、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、オキソ、-PO<sub>3</sub>H-、-NHC(O)R<sup>7</sup>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>7</sup>、-C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、ならびに-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>（式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、 $C_1$ ～ $C_6$ アルキル、 $C_2$ ～ $C_6$ アルケニル、 $C_2$ ～ $C_6$ アルキニル、 $C_3$ ～ $C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4$ ～ $C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6$ ～ $C_{10}$ アリール、 $C_6$ ～ $C_{10}$ アリールC<sub>1</sub>～ $C_3$ アルキル、 $C_6$ ～ $C_{10}$ ヘテロアリールおよび $C_3$ ～ $C_{10}$ 複素環式から選択される）から選択される。  
10

## 【0182】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式ⅠⅡまたはⅣの化合物であって、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ または $R^6$ の5つがヒドロキシリである；ならびに $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ または $R^6$ の1つが $C_1$ ～ $C_6$ アルコキシである；例えば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ または $R^6$ の少なくとも1つがメトキシである。

## 【0183】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式Ⅳの化合物であり、式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ または $R^6$ の2つ、3つまたは4つがヒドロキシリである； $R^1$ は、任意選択で置換されているアルコキシである；ならびに残りの $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ または $R^6$ は、独立して、 $C_1$ ～ $C_6$ アルキル、 $C_2$ ～ $C_6$ アルケニル、 $C_2$ ～ $C_6$ アルキニル、 $C_1$ ～ $C_6$ アルコキシ、 $C_2$ ～ $C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3$ ～ $C_{10}$ シクロアルキル、 $C_1$ ～ $C_6$ アシル、 $C_1$ ～ $C_6$ アシルオキシ、ヒドロキシリ、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>7</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-、=NR<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-SH、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、オキソ、-PO<sub>3</sub>H-、-NHC(O)R<sup>7</sup>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>7</sup>、-C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、ならびに-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>（式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、 $C_1$ ～ $C_6$ アルキル、 $C_2$ ～ $C_6$ アルケニル、 $C_2$ ～ $C_6$ アルキニル、 $C_3$ ～ $C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4$ ～ $C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6$ ～ $C_{10}$ アリール、 $C_6$ ～ $C_{10}$ アリールC<sub>1</sub>～ $C_3$ アルキル、 $C_6$ ～ $C_{10}$ ヘテロアリールおよび $C_3$ ～ $C_{10}$ 複素環式から選択される）から選択される。  
30  
40

## 【0184】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式Ⅳの化合物であり、式中、 $R^1$ が $C_1$ ～ $C_6$ アルコキシである；ならびに $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ がヒドロキシリである；例えば、 $R^1$ がメトキシである。

## 【0185】

10

20

30

40

50

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の5つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>が、置換アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、アルキル、特にC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、より特別にはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルで置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシである。

#### 【0186】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の5つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>が、アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびハロ(例えば、フルオロ、クロロまたはブロモ)で置換されたtert-ブトキシである(これらは、置換されたものであってもよい)。特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の5つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>が、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、またはフルオロプロポキシである。

#### 【0187】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の5つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>が、ハロアルコキシアルキル、特に、フルオロメトキシメチル、クロロメトキシエチル、トリフルオロメトキシメチル、ジフルオロメトキシエチル、またはトリフルオロエトキシメチルである。

#### 【0188】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>6</sup>が、置換アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、アルキル、特に低級アルキルで置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシである。

#### 【0189】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>5</sup>が、置換アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、アルキル、特に低級アルキル、より特別にはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルで置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシである。

#### 【0190】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>4</sup>が、置換アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、アルキル、特に低級アルキル、より特別にはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルで置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシである。

#### 【0191】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>3</sup>が、置換アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体

10

20

30

40

50

的には、アルキル、特に低級アルキル、より特別にはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルで置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシである。

#### 【0192】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>2</sup>が、置換アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、アルキル、特に低級アルキル、より特別にはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルで置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシである。

10

#### 【0193】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>1</sup>が、置換アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、アルキル、特に低級アルキル、より特別にはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルで置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシである。

#### 【0194】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>6</sup>が、アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、ハロ（例えば、フルオロ、クロロまたはブロモ）で置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシである。特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>6</sup>が、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、またはフルオロプロポキシである。

20

#### 【0195】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>5</sup>が、アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、ハロ（例えば、フルオロ、クロロまたはブロモ）で置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシである。特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>5</sup>が、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、またはフルオロプロポキシである。

30

#### 【0196】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>4</sup>が、アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、ハロ（例えば、フルオロ、クロロまたはブロモ）で置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシである。特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>5</sup>が、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、またはフルオロプロポキシである。

40

#### 【0197】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり

50

、R<sup>3</sup>が、アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、ハロ（例えば、フルオロ、クロロまたはブロモ）で置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシである。特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>3</sup>が、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、またはフルオロプロポキシである。

## 【0198】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>2</sup>が、アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、ハロ（例えば、フルオロ、クロロまたはブロモ）で置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシである。特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>2</sup>が、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、またはフルオロプロポキシである。

10

## 【0199】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>1</sup>が、アルコキシ、特に、約1～6個の炭素原子を有するアルコキシ、より具体的には、ハロ（例えば、フルオロ、クロロまたはブロモ）で置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシである。特別な実施形態では、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>1</sup>が、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、またはフルオロプロポキシである。

20

## 【0200】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つ、2つ、3つ、4つまたは5つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシリル、アシリルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルもしくはカルボキサミド、特に、アルキル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、ニトロ、チオアルコキシ、シアノ、またはハロ、好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アセチル、ハロ、またはカルボン酸エステルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも1つがカルボン酸エステルである。本発明の一部の態様において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも1つは、-C(O)OR<sup>1</sup>～<sup>4</sup>（式中、R<sup>1</sup>～<sup>4</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、チオール、アリール、ヘテロアリール、チオアルキル、チオアリール、チオアルコキシまたは複素環である）であり、これは、任意選択で置換されたものであってもよく、特に、アルキル、アミノ、ハロ、アルキルアミノ、アリール、カルボキシル、アリールまたは複素環式基の1つ以上で置換されたアルキルで置換されたものである。

30

40

## 【0201】

50

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の2つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルもしくはカルボキサミド、特に、アルキル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、ニトロ、チオアルコキシ、シアノ、またはハロ、好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アセチル、ハロ、またはカルボン酸エステルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも1つがカルボン酸エステルである。

## 【0202】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の3つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルもしくはカルボキサミド、特に、アルキル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、ニトロ、チオアルコキシ、シアノ、またはハロ、好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アセチル、ハロ、またはカルボン酸エステルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも1つがカルボン酸エステルである。

## 【0203】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の4つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルもしくはカルボキサミド、特に、アルキル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、ニトロ、チオアルコキシ、シアノ、またはハロ、好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アセチル、ハロ、またはカルボン酸エステルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも1つがカルボン酸エステルである。

## 【0204】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>の5つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>がカルボン酸エステルである。

## 【0205】

10

20

30

40

50

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも1つは、-C(=O)OR<sup>1-4</sup>(式中、R<sup>1-4</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、チオール、アリール、ヘテロアリール、チオアルキル、チオアリール、チオアルコキシまたは複素環である)であり、これは、任意選択で置換されたものであってもよく、特に、アルキル、アミノ、ハロ、アルキルアミノ、アリール、カルボキシリル、アリールまたは複素環式基の1つ以上で置換されたアルキルで置換されたものである。

## 【0206】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がヒドロキシリルであり、R<sup>6</sup>がカルボン酸エステルである。本発明の一部の態様において、R<sup>6</sup>は、-C(=O)OR<sup>1-4</sup>(式中、R<sup>1-4</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、チオール、アリール、ヘテロアリール、チオアルキル、チオアリール、チオアルコキシまたは複素環である)であり、これは、任意選択で置換されたものであってもよく、特に、アルキル、アミノ、ハロ、アルキルアミノ、アリール、カルボキシリル、アリールまたは複素環式基の1つ以上で置換されたアルキルで置換されたものである。

## 【0207】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシリルであり、R<sup>5</sup>がカルボン酸エステルである。本発明の一部の態様において、R<sup>5</sup>は、-C(=O)OR<sup>1-4</sup>(式中、R<sup>1-4</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、チオール、アリール、ヘテロアリール、チオアルキル、チオアリール、チオアルコキシまたは複素環である)であり、これは、任意選択で置換されたものであってもよく、特に、アルキル、アミノ、ハロ、アルキルアミノ、アリール、カルボキシリル、アリールまたは複素環式基の1つ以上で置換されたアルキルで置換されたものである。

## 【0208】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシリルであり、R<sup>4</sup>がカルボン酸エステルである。本発明の一部の態様において、R<sup>4</sup>は、-C(=O)OR<sup>1-4</sup>(式中、R<sup>1-4</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、チオール、アリール、ヘテロアリール、チオアルキル、チオアリール、チオアルコキシまたは複素環である)であり、これは、任意選択で置換されたものであってもよく、特に、アルキル、アミノ、ハロ、アルキルアミノ、アリール、カルボキシリル、アリールまたは複素環式基の1つ以上で置換されたアルキルで置換されたものである。

## 【0209】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシリルであり、R<sup>3</sup>がカルボン酸エステルである。本発明の一部の態様において、R<sup>3</sup>は、-C(=O)OR<sup>1-4</sup>(式中、R<sup>1-4</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、チオール、アリール、ヘテロアリール、チオアルキル、チオアリール、チオアルコキシまたは複素環である)であり、これは、任意選択で置換されたものであってもよく、特に、アルキル、アミノ、ハロ、アルキルアミノ、アリール、カルボキシリル、アリールまたは複素環式基の1つ以上で置換されたアルキルで置換されたものである。

## 【0210】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたは

10

20

30

40

50

I Vの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>2</sup>がカルボン酸エステルである。本発明の一部の態様において、R<sup>2</sup>は、-C(O)OR<sup>1~4</sup>(式中、R<sup>1~4</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、チオール、アリール、ヘテロアリール、チオアルキル、チオアリール、チオアルコキシまたは複素環である)であり、これは、任意選択で置換されたものであってもよく、特に、アルキル、アミノ、ハロ、アルキルアミノ、アリール、カルボキシル、アリールまたは複素環式基の1つ以上で置換されたアルキルで置換されたものである。

## 【0211】

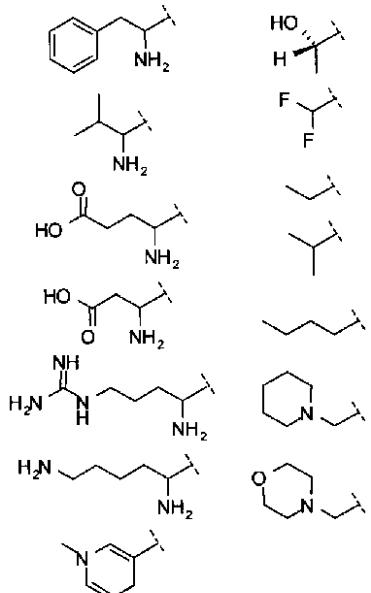
本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>1</sup>がカルボン酸エステルである。本発明の一部の態様において、R<sup>1</sup>は、-C(O)OR<sup>1~4</sup>(式中、R<sup>1~4</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アミノ、チオール、アリール、ヘテロアリール、チオアルキル、チオアリール、チオアルコキシまたは複素環である)であり、これは、任意選択で置換されたものであってもよく、特に、アルキル、アミノ、ハロ、アルキルアミノ、アリール、カルボキシル、アリールまたは複素環式基の1つ以上で置換されたアルキルで置換されたものである。特別な実施形態では、R<sup>1~4</sup>は、アミノ酸誘導体またはエステル誘導体が得られるように選択される。

## 【0212】

本発明の好ましい実施形態において、R<sup>1~4</sup>は、以下:

## 【0213】

## 【化7】



のうちの1つである。

## 【0214】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の1つ、2つまたは3つが、各々、独立して、

## 【0215】

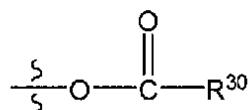
10

20

30

40

## 【化8】



(式中、 $\text{R}^{30}$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシリル、アシリルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドであり、その他の $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ および/または $\text{R}^6$ はヒドロキシルである)である。

## 【0216】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ および/または $\text{R}^6$ の少なくとも1つ、2つ、3つまたは4つがヒドロキシルであり、その他の $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ および/または $\text{R}^6$ は、アルキル、ハロ、アルコキシ、スルホニル、スルフィニル、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、カルボキシル、特に $\text{C}_1$ ~ $\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1$ ~ $\text{C}_6$ アルコキシ、またはハロである。

## 【0217】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ および/または $\text{R}^6$ は、各々、独立して、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、F、N<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、SH、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、SeH、Cl、Br、IまたはCNである、ただし、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ および/または $\text{R}^6$ の4つまたは5つがヒドロキシルであるものとする。

## 【0218】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ および/または $\text{R}^6$ の5つがヒドロキシルであり、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ または $\text{R}^6$ の1つ、より特別には $\text{R}^2$ または $\text{R}^3$ が、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、F、SH、SeH、Cl、Br、IおよびCNからなる群より選択される。

## 【0219】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ および/または $\text{R}^6$ の4つがヒドロキシルであり、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ および/または $\text{R}^6$ の2つが、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、F、-NO<sub>2</sub>、SH、SeH、Cl、Br、IおよびCNからなる群より選択される。

## 【0220】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式IIまたはIVの化合物であって、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ または $\text{R}^6$ の4つがヒドロキシルである；ならびに $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ または $\text{R}^6$ の1つは、各々、独立して、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、F、SH、Cl、Br、IおよびCNの群より選択される。

## 【0221】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式IIまたはIVの化合物であって、式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ または $\text{R}^6$ の5つがヒドロキシルである；ならびに $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ または $\text{R}^6$ の1つは、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、N

10

20

30

40

50

O<sub>2</sub>、C F<sub>3</sub>、O C F<sub>3</sub>、S H、F、C l、B r、IおよびC Nから選択される。

【0222】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の4つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の2つは、低級アルキル、特にメチル、エチル、ブチルまたはプロピル、好ましくは、メチルである。

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の4つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の2つは、低級シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルである。  
10

【0223】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の2つ、3つ、4つまたは5つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルもしくはカルボキサミド、特に、アルキル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、ニトロ、チオアルコキシ、シアノ、またはハロ、好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アセチル、ハロ、またはカルボン酸エステルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも1つはハロ、特に、フルオロ、クロロまたはブロモ、より特別にはクロロである。  
20

【0224】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の2つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルもしくはカルボキサミド、特に、アルキル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、ニトロ、チオアルコキシ、シアノ、またはハロ、好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アセチル、ハロ、またはカルボン酸エステルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも1つはハロ、特に、フルオロ、クロロまたはブロモ、より特別にはクロロである。  
30  
40

【0225】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の3つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、ア

10

20

30

40

50

リール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシリル、アシリルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルもしくはカルボキサミド、特に、アルキル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、ニトロ、チオアルコキシ、シアノ、またはハロ、好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アセチル、ハロ、またはカルボン酸エステルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも1つはハロ、特に、フルオロ、クロロまたはブロモ、より特別にはクロロである。

10

## 【0226】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の4つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシリル、アシリルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイルもしくはカルボキサミド、特に、アルキル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、ニトロ、チオアルコキシ、シアノ、またはハロ、好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、アセチル、ハロ、またはカルボン酸エステルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の少なくとも1つはハロ、特に、フルオロ、クロロまたはブロモ、より特別にはクロロである。

20

## 【0227】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>の2つ、3つ、4つまたは5つがヒドロキシルである；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>の少なくとも1つはハロである；ならびに残りのR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>は、もしあれば、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルオキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシリル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシリルオキシ、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>7</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-、=NR<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-SH、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、オキソ、-PO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>、-NHC(O)R<sup>7</sup>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>7</sup>、-C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、および-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>（式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルケニル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロアリールおよびC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>B複素環式から選択される）である。

30

## 【0228】

さらに別の態様では、シクロヘキサンヘキソールは式IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>の4つがヒドロキシルである；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>の1つはハロである；ならびにR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>の1つは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルオキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシリル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アシリルオキシ、ヒドロキシル、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>7</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-、=NR<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-SH、ニトロ、シアノ、ハ

40

50

口、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、-Si(RP<sup>7P</sup>)<sub>2</sub>B<sub>3B</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、オキソ、-PO<sub>3</sub>H、-NHC(O)R<sup>7</sup>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR<sup>7</sup>、-C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、ならびに-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルケニル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>ヘテロアリールおよびC<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>複素環式から選択される)から選択され、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>またはR<sup>6</sup>の少なくとも1つはハロである。

## 【0229】

10

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>の5つがヒドロキシルであり、その他のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>および/またはR<sup>6</sup>はハロ、特に、フルオロ、クロロまたはブロモ、より特別にはクロロである。

## 【0230】

20

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>6</sup>はハロ、特に、フッ素、塩素または臭素、より特別にはクロロである。本発明の特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>6</sup>がクロロである。

## 【0231】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>5</sup>はハロ、特に、フルオロ、クロロまたはブロモ、より特別にはクロロである。本発明の特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>6</sup>がクロロである。

## 【0232】

30

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>4</sup>はハロ、特に、フルオロ、クロロまたはブロモ、より特別にはクロロである。本発明の特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>4</sup>がクロロである。

## 【0233】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>3</sup>はハロ、特に、フルオロ、クロロまたはブロモ、より特別にはクロロである。本発明の特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>3</sup>がクロロである。

## 【0234】

40

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>2</sup>はハロ、特に、フルオロ、クロロまたはブロモ、より特別にはクロロである。本発明の特別な実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>2</sup>がクロロである。

## 【0235】

50

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは式I、II、IIIまたはIVの化合物であって、式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>1</sup>はハロ、特に、フルオロ、クロロまたはブロモ、より特別にはクロロである。本発明の特別な実施形態では、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>がヒドロキシルであり、R<sup>1</sup>がクロロである。

[ 0 2 3 6 ]

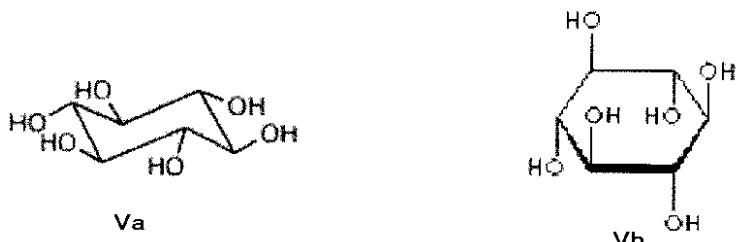
本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソールは、scy11o-イノシトル化合物、特に、純粋または実質的に純粋なscy11o-イノシトル化合物である。

[ 0 2 3 7 ]

「s c y l l o - イノシトール化合物」には、式 V a または V b :

【 0 2 3 8 】

【化 9】



10

の構造を有する化合物が含まれる。

[ 0 2 3 9 ]

s c y l l o - イノシトール化合物には式 V a または V b の化合物であって、式中、1 ~ 6 個、1 ~ 5 個、1 個、2 個、3 個または 4 個、好ましくは、1 個、2 個または 3 個、より好ましくは 1 個または 2 個のヒドロキシリル基が、置換基、特に一価の置換基で置き換えられているが、立体配置は保持されている化合物が包含される。本発明の一部の態様において、s c y l l o - イノシトール化合物には、式 V a または V b の化合物であって、式中、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個または 6 個、好ましくは 1 個または 2 個、最も好ましくは 1 個のヒドロキシリル基が一価の置換基で置き換えられているが、立体配置は保持されている化合物が包含される。好適な置換基としては、限定されないが、水素；アルキル；置換アルキル；アシル；アルケニル；置換アルケニル；アルキニル；置換アルキニル；シクロアルキル；置換シクロアルキル；アルコキシ；置換アルコキシ；アリール；アラルキル；置換アリール；ハロゲン；チオール；- N H R <sup>4</sup> <sub>1</sub> (式中、R <sup>4</sup> <sub>1</sub> は、水素、アシル、アルキルである) または - R <sup>4</sup> <sub>2</sub> R <sup>4</sup> <sub>3</sub> (式中、R <sup>4</sup> <sub>2</sub> および R <sup>4</sup> <sub>3</sub> は、同じであるか異なっており、アシルもしくはアルキルを表す)；- P O <sub>3</sub> H <sub>2</sub>；- S R <sup>4</sup> <sub>4</sub> (式中、R <sup>4</sup> <sub>4</sub> は、水素、アルキルもしくは - O <sub>3</sub> H である)；または - O R <sup>4</sup> <sub>5</sub> (式中、R <sup>4</sup> <sub>5</sub> は、水素、アルキルもしくは - S O <sub>3</sub> H である) が挙げられる。

20

[ 0 2 4 0 ]

本発明の一部の特別な態様では、式V a または V b の  $\text{scyllo}$  - イノシトール化合物であって、式中、ヒドロキシリル基の1つ以上が、アルキル、特に  $C_1 \sim C_4$  アルキル、より特別にはメチル；アシル；クロロもしくはフルオロ；アルケニル； $- \text{NHR}^{4 \sim 1}$  (式中、 $R^{4 \sim 1}$  は、水素、アシル、アルキルである) または  $- R^{4 \sim 2} R^{4 \sim 3}$  (式中、 $R^{4 \sim 2}$  および  $R^{4 \sim 3}$  は、同じであるか異なっており、アシルもしくはアルキルを表す)； $- \text{SR}^{4 \sim 4}$  (式中、 $R^{4 \sim 4}$  は、水素、アルキルもしくは  $- \text{O}_3\text{H}$  である)；および  $- \text{OR}^{4 \sim 5}$  (式中、 $R^{4 \sim 5}$  は、水素、アルキル、もしくは  $- \text{SO}_3\text{H}$ 、より特別には  $- \text{SR}^{4 \sim 4}$  (式中、 $R^{4 \sim 4}$  は、水素、アルキル、もしくは  $- \text{O}_3\text{H}$  である) であるか、または  $R^{4 \sim 5}$  は  $- \text{SO}_3\text{H}$  である) で置き換えられている化合物が用いられる。

30

[ 0 2 4 1 ]

本発明の一部の特別な態様では、式V a または V b の scyllo - イノシトール化合物であって、式中、ヒドロキシリル基の1つ以上が、アルキル；置換アルキル；アシル；アルケニル；置換アルケニル；-NHR<sup>4</sup><sub>1</sub>（式中、R<sup>4</sup><sub>1</sub>は、水素、アシル、アルキルである）、または-R<sup>4</sup><sub>2</sub>R<sup>4</sup><sub>3</sub>（式中、R<sup>4</sup><sub>2</sub>およびR<sup>4</sup><sub>3</sub>は、同じであるか異なっており、アシルもしくはアルキルを表す）；-SR<sup>4</sup><sub>4</sub>（式中、R<sup>4</sup><sub>4</sub>は、水素、アルキルもしくは-O<sub>3</sub>Hである）；または-OR<sup>4</sup><sub>5</sub>（式中、R<sup>4</sup><sub>5</sub>は、水素、アルキルもしくは

- SO<sub>3</sub>Hである)で置き換えられている化合物が用いられる。

#### 【0242】

本発明の一部の特別な態様では、式VaまたはVbのscyllo-イノシトール化合物であって、式中、ヒドロキシリル基の1つ以上が、アルキル；置換アルキル；アシリル；アルケニル；置換アルケニル；アルキニル；置換アルキニル；アルコキシ；置換アルコキシ；ハロゲン；チオール；-NHR<sup>4-1</sup>(式中、R<sup>4-1</sup>は、水素、アシリル、アルキルである)または-R<sup>4-2</sup>R<sup>4-3</sup>(式中、R<sup>4-2</sup>およびR<sup>4-3</sup>は、同じであるか異なっており、アシリルもしくはアルキルを表す)；-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>；-SR<sup>4-4</sup>(式中、R<sup>4-4</sup>は、水素、アルキルもしくは-O<sub>3</sub>Hである)；-OR<sup>4-5</sup>(式中、R<sup>4-5</sup>は、水素、アルキルであるか、もしくはR<sup>4-5</sup>は-SO<sub>3</sub>Hである)で置き換えられている化合物が用いられる。 10

#### 【0243】

本発明の一部の特別な態様では、式VaまたはVbのscyllo-イノシトール化合物であって、式中、ヒドロキシリル基の1つ以上が、アルキル；置換アルキル；アシリル；アルケニル；置換アルケニル；アルキニル；置換アルキニル；アルコキシ；置換アルコキシ；ハロゲン；またはチオールで置き換えられている化合物が用いられる。

#### 【0244】

本発明の一部の特別な態様では、式VaまたはVbのscyllo-イノシトール化合物であって、式中、ヒドロキシリル基の1つが、アルキル、特にC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、より特別にはメチルで置き換えられている化合物が用いられる。 20

#### 【0245】

本発明の一部の特別な態様では、式VaまたはVbのscyllo-イノシトール化合物であって、式中、ヒドロキシリル基の1つが、ハロゲン、特に、クロロまたはフルオロ、より具体的にはフルオロで置き換えられている化合物が用いられる。

#### 【0246】

本発明の一部の特別な態様では、式VaまたはVbのscyllo-イノシトール化合物であって、式中、ヒドロキシリル基の1つが、チオールで置き換えられている化合物が用いられる。

#### 【0247】

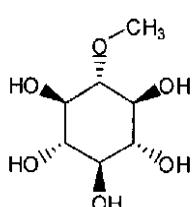
本発明の一部の実施形態では、AZD-103/EWND005(Elan Corporation)で特定されるscyllo-イノシトール化合物を、本明細書に開示した製剤、投薬形態、方法および使用に用いられる。 30

#### 【0248】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは、メチル-scyllo-イノシトールである。

#### 【0249】

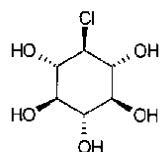
#### 【化10】



本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソールは、1-クロロ-1-デオキシ-scyllo-イノシトールである。 40

#### 【0250】

## 【化11】



本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソールは、*e p i* - イノシトール化合物、特に、純粋または実質的に純粋な*e p i* - イノシトール化合物である。

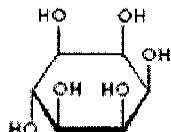
## 【0251】

10

「*e p i* - イノシトール化合物」には、式V I :

## 【0252】

## 【化12】



VI

の基本構造を有する化合物が包含される。

20

## 【0253】

*e p i* - イノシトール化合物には、式V I の化合物であって、式中、1 ~ 6個、1 ~ 5個、1個、2個、3個または4個、好ましくは、1個、2個または3個、より好ましくは1個または2個のヒドロキシリル基が、置換基、特に一価の置換基で置き換えられているが、立体配置は保持されている化合物が包含される。本発明の一部の態様では、*e p i* - イノシトール化合物には、式V I の化合物であって、式中、1個、2個、3個、4個、5個または6個、好ましくは1個または2個、最も好ましくは1個のヒドロキシリル基が、一価の置換基で置き換えられているが、立体配置は保持されている化合物が包含される。好適な置換基としては、限定されないが、水素；アルキル；置換アルキル；アシル；アルケニル；置換アルケニル；アルキニル；置換アルキニル；シクロアルキル；置換シクロアルキル；アルコキシ；置換アルコキシ；アリール；アラルキル；置換アリール；ハロゲン；チオール；-NHR<sup>4</sup><sub>1</sub>（式中、R<sup>4</sup><sub>1</sub>は、水素、アシル、アルキルである）または-R<sup>4</sup><sub>2</sub>R<sup>4</sup><sub>3</sub>（式中、R<sup>4</sup><sub>2</sub>およびR<sup>4</sup><sub>3</sub>は、同じであるか異なっており、アシルもしくはアルキルを表す）；-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>；-SR<sup>4</sup><sub>4</sub>（式中、R<sup>4</sup><sub>4</sub>は、水素、アルキルもしくは-O<sub>3</sub>Hである）；または-OR<sup>4</sup><sub>5</sub>（式中、R<sup>4</sup><sub>5</sub>は、水素、アルキルもしくは-SO<sub>3</sub>Hである）が挙げられる。

30

## 【0254】

本発明の一部の特別な態様では、式V a またはV b の*e p i* - イノシトール化合物であって、式中、ヒドロキシリル基の1つ以上が、アルキル、特にC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、より特別にはメチル；アシル；クロロもしくはフルオロ；アルケニル；-NHR<sup>4</sup><sub>1</sub>（式中、R<sup>4</sup><sub>1</sub>は、水素、アシル、アルキルである）または-R<sup>4</sup><sub>2</sub>R<sup>4</sup><sub>3</sub>（式中、R<sup>4</sup><sub>2</sub>およびR<sup>4</sup><sub>3</sub>は、同じであるか異なっており、アシルもしくはアルキルを表す）；-SR<sup>4</sup><sub>4</sub>（式中、R<sup>4</sup><sub>4</sub>は、水素、アルキルもしくは-O<sub>3</sub>Hである）；および-OR<sup>4</sup><sub>5</sub>（式中、R<sup>4</sup><sub>5</sub>は、水素、アルキル、もしくは-SO<sub>3</sub>H、より特別には-SR<sup>4</sup><sub>4</sub>（式中、R<sup>4</sup><sub>4</sub>は、水素、アルキル、もしくは-O<sub>3</sub>Hである）であるか、またはR<sup>4</sup><sub>5</sub>は-SO<sub>3</sub>Hである）で置き換えられている化合物が用いられる。

40

## 【0255】

本発明の一部の特別な態様では、式V a またはV b の*e p i* - イノシトール化合物であって、式中、ヒドロキシリル基の1つ以上が、アルキル；置換アルキル；アシル；アルケニル；置換アルケニル；-NHR<sup>4</sup><sub>1</sub>（式中、R<sup>4</sup><sub>1</sub>は、水素、アシル、アルキルである）

50

、または $-R^{4-2}R^{4-3}$ （式中、 $R^{4-2}$ および $R^{4-3}$ は、同じであるか異なっており、アシルもしくはアルキルを表す）； $-SR^{4-4}$ （式中、 $R^{4-4}$ は、水素、アルキルもしくは $-O_3H$ である）；または $-OR^{4-5}$ （式中、 $R^{4-5}$ は、水素、アルキルもしくは $-SO_3H$ である）で置き換えられている化合物が用いられる。

## 【0256】

本発明の一部の特別な態様では、式VaまたはVbのepi-イノシトール化合物であって、式中、ヒドロキシリル基の1つ以上が、アルキル；置換アルキル；アシル；アルケニル；置換アルケニル；アルキニル；置換アルキニル；アルコキシ；置換アルコキシ；ハロゲン；チオール； $-NHR^{4-1}$ （式中、 $R^{4-1}$ は、水素、アシル、アルキルである）または $-R^{4-2}R^{4-3}$ （式中、 $R^{4-2}$ および $R^{4-3}$ は、同じであるか異なっており、アシルもしくはアルキルを表す）； $-PO_3H_2$ ； $-SR^{4-4}$ （式中、 $R^{4-4}$ は、水素、アルキルもしくは $-O_3H$ である）； $-OR^{4-5}$ （式中、 $R^{4-5}$ は、水素、アルキルであるか、または、 $R^{4-5}$ は、 $-SO_3H$ である）で置き換えられている化合物が用いられる。  
10

## 【0257】

本発明の一部の特別な態様では、式VaまたはVbのepi-イノシトール化合物であって、式中、ヒドロキシリル基の1つ以上が、アルキル；置換アルキル；アシル；アルケニル；置換アルケニル；アルキニル；置換アルキニル；アルコキシ；置換アルコキシ；ハロゲン；またはチオールで置き換えられている化合物が用いられる。

## 【0258】

本発明の一部の特別な態様では、式VaまたはVbのepi-イノシトール化合物であって、式中、ヒドロキシリル基の1つが、アルキル、特に $C_1 \sim C_4$ アルキル、より特別にはメチルで置き換えられている化合物が用いられる。  
20

## 【0259】

本発明の一部の特別な態様では、式VaまたはVbのepi-イノシトール化合物であって、式中、ヒドロキシリル基の1つが、ハロゲン、特に、クロロまたはフルオロ、より具体的には、フルオロで置き換えられている化合物が用いられる。

## 【0260】

本発明の一部の特別な態様では、式VaまたはVbのepi-イノシトール化合物であって、式中、ヒドロキシリル基の1つがチオールで置き換えられている化合物が用いられる。  
30

## 【0261】

本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソールは、epi-イノシトール、特に、純粋または実質的に純粋なepi-イノシトールである。

## 【0262】

本発明において使用されるシクロヘキサンヘキソールは、当業者に一般的に知られた反応および方法を用いて、知識と本出願書類の開示内容を考慮して調製され得る。反応は、使用する試薬と材料に適切で、実施される反応に適した溶媒中で行なわれる。有機合成の当業者には、化合物上に存在する官能基を、提案した反応工程に合わせるべきであることが理解されよう。このため、場合によっては、本発明の所望の化合物を得るために、合成工程の順序の変更、または別のものからの特定の1つのプロセススキームの選択が必要とされる。また、合成経路の開発における別の主な考慮事項は、本明細書に記載の化合物に存在する反応性の官能基の保護に使用する保護基の選択であることも認識されよう。当業者に多くの折一法を示す権威ある説明書は、GreeneおよびWuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991) である。  
40

## 【0263】

シクロヘキサンヘキソールの調製に使用される出発材料および試薬は、市販の供給業者、例えば、Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wis.)、Bachem (Torrance, Calif.)、Sigma (St. Louis, Mo.)、もしくはLancaster Synthesis Inc. (W  
50

indham, N. H.) から入手可能なもの、または当業者によく知られた方法によって、FieserおよびFieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1~17巻, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1~5巻および増補版, Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, 第1~40巻, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991; March J.: Advanced Organic Chemistry, 第4版, John Wiley and Sons, New York, N.Y.; ならびにLarock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989などの参考文献に記載された手順に従って調製されるもののいずれかである。  
10

#### 【0264】

出発材料、中間体、およびシクロヘキサンヘキソールは、慣用的な手法、例えば、沈殿、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを用いて単離および精製され得る。化合物は、慣用的な方法、例えば、物理定数および分光分析法、特に、HPLCを用いてキャラクタライズされ得る。

#### 【0265】

天然状態で塩基性であるシクロヘキサンヘキソールは、種々の無機酸および有機酸と多種多様な種々の塩を形成し得る。実際には、最初にシクロヘキサンヘキソールを反応混合物から薬学的に許容され得ない塩として単離し、次いで、後者をアルカリ性試薬での処理によって遊離塩基化合物に変換し、続いて、該遊離塩基を薬学的に許容され得る酸付加塩に変換することが望ましい。この塩基化合物の酸付加塩は、塩基化合物を、実質的に当量の選択した無機酸または有機酸で、水性溶媒媒体または適当な有機溶媒(メタノールもしくはエタノールなど)中で処理することにより容易に調製される。溶媒を注意深くエバボレーションすると、所望の固体塩が得られる。  
20

#### 【0266】

天然状態で酸性のシクロヘキサンヘキソールは、種々の薬理学的に許容され得るカチオンと塩基塩を形成し得る。このような塩は、慣用的な手法によって、対応する酸性化合物を、所望の薬理学的に許容され得るカチオンを含有する水溶液で処理し、次いで、得られた溶液を、好ましくは減圧下で蒸発乾固することにより調製され得る。あるいはまた、塩は、酸性化合物の低級アルカノール溶液と所望のアルカリ金属アルコキシドと一緒に混合し、次いで、得られた溶液を、先と同様にして蒸発乾固することにより調製され得る。いずれの場合も、典型的には、反応の完結および最大生成物収量が確実となるように化学量論量の試薬が使用される。  
30

#### 【0267】

scy11o-イノシトール化合物は、慣用的なプロセスを用いて調製され得るか、または市販の供給源から得られ得る。例えば、scy11o-イノシトール化合物は、化学的および/または微生物によるプロセスを用いて調製され得る。本発明の一部の態様において、scy11o-イノシトールは、M. SarmahおよびShashidhar, M., Carbohydrate Research, 2003, 338, 999-100、Husson, C.ら, Carbohydrate Research 307 (1998) 163-165; Anderson R.およびE. S. Wallis, J. American Chemical Society (US), 1948, 70: 2931-2935; Weissbach, A., J. Org. Chem. (US), 1958, 23: 329-330; Chung, S. K.ら, Bioorg. Med. Chem. 1999, 7 (11): 2577-89; またはKiely D. E.およびFletcher, H. G., J. American Chemical Society (US) 1968, 90: 3289-3290に記載; JP 09-140388, DE 3, 405, 663 (Merck Patent GMBH)、JP 04-126075、JP 05-50

192163もしくはWO06109479に記載、またはWO0503577、U.S.20060240534、EP1674578、JP9140388、JP09140388、JP02-184912、JP03-102492(Hokko Chemical Industries)に記載のプロセス工程を用いて作製される。本発明の組成物および方法の特別な態様では、scy11o-イノシトールは、Hussson、C.ら、Carbohydrate Research 307(1998)163-165に記載の化学的プロセス工程を用いて調製される。本発明の組成物および方法の他の態様では、scy11o-イノシトールは、WO05035774(EP1674578およびU.S.20060240534)JP2003102492、またはJP09140388(Hokko Chemical Industries)に記載のものと同様の微生物によるプロセス工程を用いて調製される。誘導体は、当業者によく知られた方法を用いて、cy11o-シクロヘキサンヘキソールに置換基を導入することにより作製され得る

本発明の一部の態様において、epi-イノシトールは、化学的および/または微生物によるプロセスを用いて調製され得る。例えば、epi-イノシトールは、V.Pistara(Tetrahedron Letters 41, 3253, 2000)、Magasanik B.およびChargaff E.(J.Biol.Chem., 1948, 174: 173188)、米国特許第7,157,268号、またはPCT出願公開公報番号WO0075355に記載のプロセスによって調製され得る。誘導体は、当業者によく知られた方法を用いて、epi-イノシトールに置換基を導入することにより作製され得る。

#### 【0268】

シクロヘキサンヘキソールは、さらに、担体、例えば限定されないが、ポリマー、糖質、ペプチドまたはその誘導体の1つ以上を含むものであります。担体は、本明細書に記載の置換基、例えば限定されないが、1つ以上のアルキル、アミノ、ニトロ、ハロゲン、チオール、チオアルキル、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホキシド、ヒドロキシル基で置換されたものであってもよい。担体は、直接または間接的に本発明の化合物に共有結合され得る。本発明の一部の態様において、担体は、アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、プロリン、メチオニン、セリン、トレオニン、またはアスパラギンである。他の態様では、担体は、ペプチド、例えば、アラニル-アラニル、プロリル-メチオニル、またはグリシル-グリシルである。

#### 【0269】

また、担体には、シクロヘキサンヘキソールを特定の組織または器官に標的化させる分子が含まれる。特に、担体は、能動輸送または受動輸送のいずれかによって、脳への本発明の化合物の輸送を助長または促進するものであります。

#### 【0270】

「ポリマー」は、本明細書で用いる場合、同一の反復サブユニットまたは異なる反復サブユニットであり得る2つ以上のモノマーサブユニットを含む分子をいう。モノマーは、一般的に、単純な構造で低分子量の炭素含有分子で構成されたものである。ポリマーは、任意選択で置換されたものであってもよい。本発明において使用され得るポリマーの例は、ビニル、アクリル、スチレン、糖質由来ポリマー、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリオキシエチレン、ポリメチレングリコール、ポリ-トリメチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、およびコポリマー、塩、ならびにその誘導体である。本発明の特別な態様では、ポリマーは、ポリ(2-アクリルアミド-2-メチル-1-プロパンスルホン酸)；ポリ(2-アクリルアミド-2-メチル,-1-プロパンスルホン酸-コアクリロニトリル、ポリ(2-アクリルアミド-2-メチル-1-プロパンスルホン酸-コ-スチレン)、ポリ(ビニルスルホン酸)；ポリ(ナトリウム4-スチレンスルホン酸)；ならびにこれらから誘導されるスルフェートおよびスルホネート；ポリ(アクリル酸)、ポリ(アクリル酸メチル)、ポリ(メタクリル酸メチル)、ならびにポリ(ビニルアルコール)である。

#### 【0271】

10

20

30

40

50

「糖質」は、本明細書で用いる場合、ポリヒドロキシアルデヒド、またはポリヒドロキシケトンおよびその誘導体をいう。最も単純な糖質は单糖類であり、これは、多くのヒドロキシル基が付加された（通常、官能基以外の各炭素上に1個）小分子で直鎖のアルデヒドおよびケトンである。单糖類の例としては、エリトロース、アラビノース、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、トレオース、キシロース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース、アルドヘキソース、フルクトース、ケトヘキソース、リボース、およびアルドペントースが挙げられる。他の糖質は、单糖单位で構成されたもの、例えば、单糖单位の数に応じて、二糖類、オリゴ糖または多糖類である。二糖類は、共有結合性のグリコシド結合によって連接された2つの单糖单位で構成されている。二糖類の例は、スクロース、ラクトースおよびマルトースである。オリゴ糖および多糖類はグリコシド結合によって互いに結合された单糖单位の長鎖で構成されている。オリゴ糖は、一般的に、3～9個の单糖单位を含むものであり、多糖類は、10個より多くの单糖单位を含むものである。糖質基は、式I、II、IIIまたはIVの化合物との結合位置以外の1、2、3または4つの位置が置換されていてもよく、例えば、糖質は、1つ以上のアルキル、アミノ、ニトロ、ハロ、チオール、カルボキシルまたはヒドロキシル基（これらは、任意選択で置換されたものであってもよい）で置換されたものであり得る。実例としての置換糖質は、グルコサミンまたはガラクトサミンである。

10

## 【0272】

本発明の一部の態様において、糖質は、糖、特に、六炭糖または五炭糖であり、アルドースまたはケトースであり得る。糖は、DまたはL系列の一構成員であり得、アミノ糖、デオキシ糖、およびそのウロン酸誘導体が挙げられ得る。炭水化物が六炭糖である本発明の実施形態では、六炭糖は、グルコース、ガラクトースもしくはマンノース、または置換六炭糖残基、例えば、アミノ糖残基、例えば、ヘキソサミン、ガラクトサミン、グルコサミン、特に、D-グルコサミン（2-アミノ-2-デオキシ-D-グルコース）もしくはD-ガラクトサミン（2-アミノ-2-デオキシ-D-ガラクトース）などからなる群より選択される。好適な五炭糖としては、アラビノース、フコースおよびリボースが挙げられる。

20

## 【0273】

また、用語「糖質」には、糖タンパク質、例えば、レクチン（例えば、コンカナバリンA、コムギ胚芽凝集素、ピーナッツ凝集素（peanut agglutinin）、血清ムコイドおよびオロソムコイド）ならびに糖脂質（セレブロシドおよびガングリオシドなど）などが包含される。

30

## 【0274】

本発明の実施における担体としての使用のための「ペプチド」には、ペプチド結合によって共有結合により連結された1個、2個、3個、4個もしくは5個またはそれ以上のアミノ酸を含むものが包含される。ペプチドは、1つ以上の天然に存在するアミノ酸、ならびにその類似体、誘導体および同族体で構成されたものであり得る。ペプチドは、その安定性、バイオアベイラビリティ、可溶性などが増大するように修飾されたものであってもよい。「ペプチド類似体」および「ペプチド誘導体」は、本明細書で用いる場合、ペプチドの化学構造を模倣し、該ペプチドの機能的特性を保持している分子を包含する。本発明の一部の態様において、担体は、アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、プロリン、メチオニン、セリン、トレオニン、ヒスチジン、アスパラギンなどである。他の態様では、担体は、ペプチド、例えば、アラニル-アラニル、プロリル-メチオニル、またはグリシル-グリシルなどである。さらに他の態様では、担体は、ポリペプチド、例えば、アルブミン、抗トリプシン、マクログロブリン、ハプトグロビン、セルロプラスミン、トランスフェリン、-もしくは-リポタンパク質、-もしくは-グロブリンまたはフィブリノゲンなどである。

40

## 【0275】

ペプチド類似体、誘導体および模倣物の設計のためのアプローチは、当該技術分野で知られている。例えば、Farmer, P. S. in Drug Design (E. J.

50

Ariens 編) Academic Press, New York, 1980, 第 10 卷, 第 119~143 頁; Ball, J. B. および Alewood, P. F. (1990) J. Mol. Recognition 3: 55; Morgan, B. A. および Gainor, J. A. (1989) Ann. Rep. Med. Chem. 24: 243; and Freidinger, R. M. (1989) Trends Pharmacol. Sci. 10: 270 を参照のこと。また、 Sawyer, T. K. (1995) "Peptidomimetic Design and Chemical Approaches to Peptide Metabolism" in Taylor, M. D. および Amidon, G. L. (編) Peptide-Based Drug Design: Controlling Transport and Metabolism, 第 17 章; Smith, A. B. 3rd ら (1995) J. Am. Chem. Soc. 117: 11113-11123; Smith, A. B. 3rd ら (1994) J. Am. Chem. Soc. 116: 9947-9962; ならびに Hirschman, R. ら (1993) J. Am. Chem. Soc. 115: 12550-12568 も参照のこと。  
10

## 【0276】

ペプチド類似体、誘導体およびペプチド模倣物の例としては、1つ以上のベンゾジアゼピン分子(例えば、James, G. L. ら (1993) Science 260: 1937-1942 参照)で置換されたペプチド、メチル化アミド結合を有するペプチド、および「retro-inverso」ペプチド(Sisto の米国特許第 4,522,752 号参照)が挙げられる。  
20

## 【0277】

ペプチド誘導体の例としては、アミノ酸側鎖、ペプチド主鎖、またはアミノもしくはカルボキシ末端が誘導体化されたペプチド(例えば、メチル化アミド結合を有するペプチド性化合物)が挙げられる。

## 【0278】

模倣物、特にペプチド模倣物という用語は、同配体を包含するものとする。用語「同配体」は、第 1 の構造の立体コンホーメーションが第 2 の構造に特異的な結合部位に適合するため、第 2 の化学的構造で置換され得る化学的構造をいう。具体的には、この用語には、当業者によく知られたペプチド主鎖の修飾(すなわち、アミド結合模倣物)が包含される。かかる修飾としては、アミド窒素、-炭素、アミドカルボニルの修飾、アミド結合の完全な置換、伸張、欠失、または主鎖の架橋が挙げられる。同配体の他の例としては、1つ以上のベンゾジアゼピン分子で置換されたペプチドが挙げられる(例えば、James, G. L. ら (1993) Science 260: 1937-1942 参照)。  
30

## 【0279】

考えられ得る他の修飾としては、N-アルキル(またはアリール)置換([CONR])、主鎖の架橋によるラクタムおよび他の環状の構造の構築、化合物内の全 L-アミノ酸を全 D-アミノ酸で置換('inverso' 化合物)または retro-inverso アミノ酸の組込み([NHCO])が挙げられる。「inverso」により、配列の L-アミノ酸を D-アミノ酸で置き換えることが意図され、「retro-inverso」または「enantio-retro」により、アミノ酸配列を逆転させて('retro') L-アミノ酸を D-アミノ酸で置き換えることが意図される。例えば、親ペプチドが Thr-Ala-Tyr である場合、retro 修飾形態は Tyr-Ala-Thr であり、inverso 形態は thr-al-a-tyr であり、retro-inverso 形態は tyr-a-l-a-thr(小文字は D-アミノ酸を示す)。親ペプチドと比較すると、retro-inverso ペプチドは逆の主鎖を有するが、実質的に元の側鎖の空間的コンホーメーションを保持しており、親ペプチドと非常に類似したトポロジーを有する retro-inverso 異性体が得られる。Goodman ら "Perspectives in Peptide Chemistry" pp. 283-294 (1981) 参照。また、「retro-inverso」ペプチドのさらなる説明について  
40  
50

は、Sistoの米国特許第4,522,752号の参照のこと。

【0280】

ペプチドはシクロヘキサンヘキソールに、特定のアミノ酸（例えば、セリン）の側鎖上の官能基または他の適当な官能基によって結合され得る。本発明の一部の実施形態では、担体は、4つ以上のアミノ酸を含み、側鎖上の官能基によってアミノ酸の3つ以上に結合された基を有するものであり得る。別の実施形態において、担体は、1つのアミノ酸、特に、アミノ酸のスルホン酸誘導体、例えば、システイン酸である。

【0281】

「セクレターゼ阻害薬」は、Aの生成もしくは凝集、またはアミロイド沈着物もしくは斑と関連するセクレターゼの有効な阻害薬である化合物をいう。セクレターゼ阻害薬の例としては、-セクレターゼ阻害薬および-セクレターゼ阻害薬が挙げられる。

10

【0282】

「-セクレターゼ阻害薬」は、-セクレターゼおよび/またはA生成の有効な阻害薬である、APPの-セクレターゼ調節型切断を抑制する、および/またはアミロイド沈着物もしくは斑の低減に有効である薬剤をいう。本明細書に開示した疾患（例えば、アルツハイマー病）の処置および予防が示唆されるすべての-セクレターゼ媒介性処置が、用語-セクレターゼ阻害薬に包含される。-セクレターゼ阻害薬の実例および非限定的な例は、表1に列挙した参考文献に開示されている。本発明の一部の態様において、-セクレターゼ阻害薬は、PNU-33312；大環状のペプチド模倣物阻害薬[Rojio Iら, Bioorg Med Chem Lett. 2006 Jan 1; 16(1):191-195]、硫酸ヘパリン類似体[Patey SJ, Biochem Soc Trans. 2005 Oct; 33(Pt 5):1116-8]、1,2,3-トリガロイル-4,6-ヘキサヒドロキシジフェノイル--D-グルコピラノシド(Tellimagrandin II、I)または1,2,3,4,6-ペンタガロイル--D-グルコピラノシド[Lee HJら, Arch Pharm Res. 2005 Jul; 28(7):799-803]、Tang-Ghoshペプタベプチド阻害薬1(OM99-2)[Ghosh AK.、J Med Chem. 2001 Aug 30; 44(18):2865-8; Hanesian S. J Med Chem. 2005 Aug 11; 48(16):5175-90]、スタチン系テトラペプチドBACE阻害薬[Hu, J.ら, Bioorg Med Chem Lett. 2003 Dec 15; 13(24):4335-9]、スルホンアミド阻害薬（例えば、BMS-299897）、アゼビノン阻害薬（例えば、BMS-433796）、大環状のアミド-ウレタン[Ghosh AK.ら, Bioorg Med Chem Lett. 2005 Jan 3; 15(1):15-20]、またはビス-スタチン系ペプチド模倣物阻害薬[Hu B.、Bioorg Med Chem Lett. 2004 Jul 5; 14(13):3457-60]である。

20

30

30

【0283】

「-セクレターゼ阻害薬」は、-セクレターゼおよび/またはA生成の有効な阻害薬である、APPの-セクレターゼ媒介性切断を抑制する、および/またはアミロイド沈着物もしくは斑の低減に有効である薬剤をいう。本明細書に開示した疾患（例えば、アルツハイマー病）の処置および予防が示唆されるすべての-セクレターゼ媒介性処置が、本明細書で用いる用語-セクレターゼ阻害薬に包含される。-セクレターゼ阻害薬の実例および非限定的な例は、表2に列挙した参考文献に開示されている。本発明の一部の態様では、強力で選択性の-セクレターゼ阻害薬が使用され、特に、(5S)-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-6-フェニル-(4R)ヒドロキシ-(2R)ベンジルヘキサノイル)-L-leu-L-phe-アミドが使用される。他の態様において、-セクレターゼ阻害薬は、N2-[ (2S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエタノイル]-N1-[ (7S)-5-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-5Hジベンゾ[b,d]アゼピン-7-イル]-L-アラニンアミド(LY-411575)(Best JD J Pharmacol Exp Th

40

50

er. 2005 Mar 2 ; : Lanz TA、J Pharmacol Exp Ther. 2004 Apr; 309 (1) : 49 - 55 ) である。さらなる態様では、 - セクレターゼ阻害薬は、N - [ N - ( 3 , 5 - ジフルオロフェナセチル ) - L - アラニル ] - S - フェニルグリシン t - プチルエステル [ Dovey HF、J Neurochem. 2001 Jan; 76 (1) : 173 - 81 ] である。本発明の他の一部の態様では、 - セクレターゼ阻害薬は、非ステロイド系抗炎症薬 ( NSAID ) 、例えば限定されないが、クルクミン C 3 複合体 [ Yang Fら、J Biol Chem. 2005 Feb 18; 280 (7) : 5892 - 901 ; Lim GPら J Neurosci. 2001 Nov 1; 21 (21) : 8370 - 7 ] 、イブプロフェン、インドメタシンおよびスリンダク硫化物 [ Wegggen S. ら, Nature. 2001 Nov 8; 414 (6860) : 212 - 6 ] およびセレコキシブ ( 例えば、Celebrex<sup>TM</sup> ) [ McAdam BF、Proc Natl Acad Sci U S A 1999 May 11; 96 (10) : 5890 ] である。本発明の一部の態様では、 - セクレターゼ阻害薬は、チアゾールジアミド ( Yuhpyng, L. Chen ら, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 17 (20) : 5518 - 5522 ) またはテトラヒドロキノリンスルホンアミド ( Asberom, T. ら, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (1) : 205 - 207 ) である。本発明の一部の態様では、 - セクレターゼ阻害薬は、LY450139 ( Eli Lilly ) または MRK - 003 ( Merck ) である。

10

20

30

40

50

## 【 0284 】

シクロヘキサンヘキソールおよび / またはセクレターゼ阻害薬は、純粋または実質的に純粋であり得る。一般に、「純粋な」は、純粋さが 90 % より良好、92 % 、 94 % 、 95 % 、 98 % または 99 % であることを意味し、「実質的に純粋な」は、本明細書に記載の組成物または治療投薬量を考慮して利用可能にしたとき、慣用的な精製プロセスでは容易に除去され得ず、無理なく除去もされ得ない不純物のみが含まれるように合成された化合物を意味する。

## 【 0285 】

「疾患 ( 1 つまたは複数 ) 」は、シクロヘキサンヘキソール、特に scyllo - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬のいずれかまたは両方によって治療効果がもたらされる 1 つ以上の病理学的症状または症候群をいう。「疾患 ( 1 つまたは複数 ) 」には、異常なタンパク質のフォールディングもしくは凝集または異常なアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続、またはアミロイド脂質間相互作用を特徴とする病状が含まれる。いくつかの態様では、この用語には、異常なタンパク質のフォールディングもしくは凝集またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続を特徴とする病状が含まれる。特別な態様では、疾患は、中枢もしくは末梢神経系または全身の器官の病状である。より特別な態様では、この用語には、A アミロイド、AA アミロイド、AL アミロイド、IAPP アミロイド、PrP アミロイド、 $\beta$ -ミクログロブリンアミロイド、トランスサイレチン、プレアルブミンおよびプロカルシトニンからなる群を含む、またはこれらからなる群より選択されるアミロイドタンパク質、特に A アミロイドおよび IAPP アミロイドを含むアミロイドまたはアミロイド細線維の形成、沈着、蓄積または存続と関連する病状が含まれる。疾患は、異常に凝集したタンパク質を解離させること、および / または既に形成もしくは既に沈着したアミロイドもしくはアミロイド細線維を溶解または破壊することが望ましい病状であり得る。

## 【 0286 】

本発明の特定のある態様において、疾患はアミロイドーシスである。「アミロイドーシス」は、後天性または遺伝性起源であり、類似した特性を有するアミロイドと称される数種類の異なるタンパク質細線維の 1 種類の蓄積を特徴とするさまざまな疾患の一群をいう。アミロイドは、単一の器官に蓄積したり、全身に分散されたりし得る。この疾患は、その罹患領域 ( 心臓、脳、腎臓および消化管が挙げられ得る ) に深刻な問題を引き起こし得

る。アミロイド沈着物の細線維性組成物は、種々のアミロイド疾患を識別する特徴である。主として アミロイドペプチド ( - A P または A ) 細線維で構成される脳内および脳血管内の沈着物は、アルツハイマー病（家族性および散発性両方の形態）の特徴であり、脛島アミロイドタンパク質ペプチド ( I A P P ; アミリン ) は、I I 型糖尿病と関連している脣臓の脣島細胞アミロイド沈着物内の細線維の特徴であり、 - 2 - ミクログロブリンは、長期間の血液透析処置の結果、形成されるアミロイド沈着物の主要成分である。プリオン関連疾患、例えば、クロイツフェルト ヤーコブ病、スクレイピー、牛海綿状脳炎などは、プリオンタンパク質 ( A S c r または P r P - 2 7 で特定される ) のプロテアーゼ抵抗性形態の蓄積を特徴とする。

## 【 0 2 8 7 】

既存または合併疾患の徵候がないある種の障害は、原発性アミロイドーシスとみなされる。原発性アミロイドーシスは、典型的には、「アミロイド軽鎖型」 ( A L - 型 ) タンパク質細線維の存在を特徴とする。続発性アミロイドーシスでは、根本的原因である慢性の炎症性または感染性疾患状態（例えば、関節リウマチ、若年性慢性関節炎、強直性脊椎炎、乾癬、ライター症候群、成人スティル病、ベーチェット症候群、クローン病、微生物による慢性の感染症（骨髄炎、結核、およびらい病など）、悪性新生物、例えば、ホジキンリンパ腫、腎癌、腸、肺および尿生殖路の癌、基底細胞癌、ならびにヘアリーセル癌）が存在する。続発性アミロイドーシスは、血清アミロイド A タンパク質 ( A p o S S A ) 由来の A A 型細線維の沈着を特徴とする。遺伝性家族性アミロイドーシスは、A T T R トランスサイレチン型の神経障害性、腎臓内または心臓血管内の沈着物を伴うことがあり得、種々のアミロイド成分を有する他の症候群（例えば、家族性地中海熱、これは A A 細線維を特徴とする）を包含する。他の形態のアミロイドーシスとしては、限局性で、多くの場合、単一の器官に存在する腫瘍様沈着物を特徴とする局所形態が挙げられる。また、アミロイドーシスは、加齢と関連しており、一般に、心臓または脳内での斑形成を特徴とする。アミロイドーシスには、全身性疾患、例えば、成人発症糖尿病、長期間の血液透析による合併症および慢性炎症または形質細胞異形成の帰結などが含まれる。

## 【 0 2 8 8 】

本発明の一部の態様において、本発明のシクロヘキサンヘキソール化合物とセクレターゼ阻害薬、組成物および方法を用いて処置および / または予防され得るアミロイド疾患としては、限定されないが、アルツハイマー病、ダウン症候群、ボクサー認知症、多系統萎縮症、封入体筋炎、オランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血、C 型ニーマン・ピック病、脳 - アミロイド血管症、皮質基底変性に関連する認知症、I I 型糖尿病のアミロイドーシス、慢性炎症のアミロイドーシス、悪性疾患および家族性地中海熱のアミロイドーシス、多発性骨髄腫および B 細胞悪液質のアミロイドーシス、じんま疹および難聴を伴う腎症（マッカル ウエルズ症候群）、全身性炎症性疾患に関連するアミロイドーシス、骨髄腫またはマクログロブリン血症に関連する特発性原発性アミロイドーシス；免疫担当細胞悪液質に関連するアミロイドーシス；単クローニ性免疫グロブリン血症；潜在性悪液質；慢性炎症性疾患に関連する局所性結節性アミロイドーシス；数種類の免疫担当細胞悪液質に関連するアミロイドーシス；家族性アミロイド多発性神経障害；アミロイドーシスアルツハイマー病および他の神経変性疾患を伴う遺伝性脳出血、慢性血液透析およびインシリノーマに関連するアミロイドーシス、プリオン疾患（伝染性脳海綿症プリオン疾患）のアミロイドーシス、クロイツフェルト ヤーコブ病、ゲルストマン シュトロイスラー症候群、クールー、スクレイピー、手根管症候群に関連するアミロイドーシス、老人性心臓アミロイドーシス、家族性アミロイド多発性神経障害、ならびに内分泌系腫瘍に関連するアミロイドーシス、特にアルツハイマー病および 2 型糖尿病が挙げられる。

## 【 0 2 8 9 】

本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソール化合物およびセクレターゼ阻害薬、本発明の組成物および方法を用いて処置および / または予防され得る疾患としては、 - ひだ型シート状のタンパク質、タンパク質断片およびペプチド、細線維および / または凝集物もしくはオリゴマーの沈着をもたらす中枢または末梢神経系または全身器官の

10

20

30

40

50

病状が挙げられる。特に、疾患は、アルツハイマー病、初老期および老人性形態；アミロイド血管症；軽度認知障害；アルツハイマー病関連認知症（例えば、血管性またはアルツハイマー認知症）；タウオバチー（例えば、嗜銀性グレイン認知症、大脳皮質基底核変性症、ボクサー認知症、カルシウム沈着を伴うびまん性の神経細線維もつれ、振せん麻痺を伴う前頭側頭型認知症、プリオン関連疾患、ハレルフォルデン シュバッツ病、筋緊張性ジストロフィ、C型ニーマン・ピック病、神経細線維もつれを伴う非グアム型運動ニューロン疾患、ピック病、脳炎後振せん麻痺、脳アミロイド血管症、進行性皮質下性膠症、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性汎脳炎、および神経原線維型老年（tangle only）認知症）、-シヌクレイン病（例えば、レビー小体を伴う認知症、グリア細胞質封入体を伴う多系統萎縮症、シャイ ドレーガー症候群、脊髄小脳性運動失調（例えば、D R P L A またはマチャド ジョセフ病）；線条体黒質変性症、オリーブ橋小脳萎縮、脳内鉄蓄積を伴う神経変性型I、嗅覚機能障害、および筋萎縮性側索硬化症）；パーキンソン病（例えば、家族性または非家族性）；筋萎縮性側索硬化症；痙攣性対麻痺（例えば、シャペロンおよび / またはトリプルAタンパク質の機能欠陥と関連）；ハンチントン病、脊髄小脳性運動失調、フリードライヒ失調症；ポリグルタミン、ポリアラニンまたは対応する遺伝子内のトリ - もしくはテトラ - ヌクレオチドエレメントの病理学的拡大により生じる他の反復単位とのタンパク質の細胞内および / またはニューロン内凝集物と関連する神経変性疾患；脳血管の疾患；ダウン症候群；アミロイド ペプチドの外傷後蓄積を伴う頭部外傷；プリオン関連疾患（クロイツフェルト ヤーコブ病、ゲルストマン シュトロイスラー シャインカー病、および変異型クロイツフェルト ヤーコブ病）；家族性英国型認知症；家族性デンマーク型認知症；痙攣失調症を伴う初老期認知症；脳アミロイド血管症、英国型；痙攣失調症を伴う初老期認知症、脳アミロイド血管症、デンマーク型；ニューロセルピン封入体（FENIB）を伴う家族性脳障害；アミロイドポリニューロパチー（例えば、老人性アミロイド多発性神経障害または全身性アミロイドーシス）；アミロイド ペプチドによる封入体筋炎；家族性およびフィンランド型アミロイドーシス；多発性骨髄腫に関連する全身性アミロイドーシス；家族性地中海熱；慢性感染症および炎症；ならびに膵島アミロイドポリペプチド（IAPP）に関連するII型真性糖尿病である。

## 【0290】

選択された本発明の一部の態様では、疾患は、神経の障害（例えば、アルツハイマー病、ダウン症候群、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、病原性精神病的状態、統合失調症、摂食障害、睡眠覚醒、エネルギー代謝の恒常性調節障害、自律神経機能障害、ホルモンバランス障害、調節障害、体液、高血圧、発熱、睡眠調節機能障害、食欲不振、不安関連障害（例えば、鬱）、発作（例えば、癲癇）、薬物禁断症状およびアルコール依存症、認知機能障害および認知症などの障害）である。

## 【0291】

本発明の選択された特定のある態様では、疾患は、神経変性疾患または神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、認知症、MCI、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、癲癇、ピック病などの疾患および障害、ならびに本明細書に開示した他の同様の疾患および障害である。

## 【0292】

また、シクロヘキサンヘキソール化合物およびセクレターゼ阻害薬、本発明の組成物および方法は、-シヌクレイン / NAC 細線維の形成を抑制もしくは予防する、-シヌクレイン / NAC 細線維の成長を抑制もしくは予防する、および / または既に形成された -シヌクレイン / NAC 細線維や -シヌクレイン / NAC 結合タンパク質沈着物の分解、破壊および / または解離をもたらす作用を行なうものであり得る。シクロヘキサンヘキソール化合物およびセクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物での処置に適したシヌクレイン疾患またはシヌクレイン病の例は、シヌクレイン細線維、特に -シヌクレイン 細線維の形成、沈着、蓄積または存続と関連する疾患、例えば限定されないが、パーキンソン病、家族性パーキンソン病、レビー小体病、レビー小体変異型アルツハイマー病、レビー小体を伴う認知症、多系統萎縮症、オリーブ橋小脳萎縮、脳内鉄蓄積を伴う神

10

20

30

40

50

経変性（I型）、嗅覚機能障害、およびグアム 振せん麻痺認知症複合である。

【0293】

本発明の一態様において、疾患は、フィラメントならびにニューロフィラメントおよび / またはスーパーオキシドジスムターーゼタンパク質の凝集物と関連する運動ニューロン疾患、シャペロンおよび / またはトリプルAタンパク質の機能欠陥と関連する痉性対麻痺であり、脊髄小脳性運動失調は、D R P L A またはマチャド ジョセフ病である。

【0294】

他の態様において、疾患は、プリオン疾患、例えば、クロイツフェルト ヤーコブ病、ゲルストマン シュトロイスラー シャインカー病、および変異型クロイツフェルト ヤーコブ病、ならびにアミロイドポリニューロパチー、例えば、老人性アミロイド多発性神経障害または全身性アミロイドーシスである。

10

【0295】

一実施形態において、疾患は、アルツハイマー病またはパーキンソン病（家族性および非家族性型を含む）である。本発明の特別な実施形態では、疾患はアルツハイマー病である。

【0296】

医療実務者にとって利用可能な、患者がアルツハイマー病を有するおよび / または発症する可能性の評価を補助する診断試験は多く存在する。このような試験としては、当該技術分野で知られている試験の中でとりわけ、例えば、当該技術分野で M i n i - m e n t a l S t a t e E x a m i n a t i o n ( M M S E ) 、 C l o c k D r a w i n g T e s t 、 C l i n i c a l 認知症 Rating ( C D R ) スケール、 M i n i - M e n t a l S t a t e E x a m i n a t i o n ( M M S E ) 、 F u n c t i o n a l A s s e s s m e n t ( 例えば、 F u n c t i o n a l A s s e s s m e n t S t a g i n g ( F A S T ) スケールを使用 ) 、 A l z h e i m e r ' s D i s e a s e A s s e s s m e n t S c a l e - C o g n i t i v e S u b s c a l e ( A D A S - C o g ) として知られている試験が挙げられる。多くの試験は、記憶、問題の解決、視覚と運動の協応、注意、および抽象的思考（頭の中での簡単な計算の実施など）の評価を中心としたものである。医師は、さまざまな評価および検査測定値を用いて診断を行う。

20

【0297】

A D を有する個体の脳は、老人性（またはアミロイド）斑、アミロイド血管症（血管内のアミロイド沈着物）および神経細線維もつれと称される特徴的な病変を示す。これらの病変、特にアミロイド斑と神経細線維もつれの多くは、一般的に、A D を有する患者において、ヒトの脳の記憶と認知機能に重要ないくつかの領域に見られる。これらの病変は少數が、より限定的な解剖学的分布で、臨床的 A D を有しないかなり高齢の人の脳にも見られる。また、アミロイド斑およびアミロイド血管症は、21トリソミー（ダウン症候群）およびオランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血（H C H W A - D ）を有する個体の脳の特徴でもある。M R I 、 C T 、 P E T 、 S P E C T などを用いたかかる病変の検出もまた、A D の診断に有用である。

30

【0298】

本発明の特定のある態様では、疾患は、アミロイド形成性タンパク質またはペプチドによるマクロファージの存在による炎症プロセスを特徴とするものあり得る。本発明の方法は、マクロファージ活性化の抑制および / または炎症プロセスの抑制を伴うものあり得る。本発明の方法は、患者においてマクロファージ浸潤または炎症の過程または程度を低減、遅滞、改善または逆転させることを含むものあり得る。

40

【0299】

疾患は、本発明の化合物により破壊または解離され得る分子相互作用と関連する病状であり得る。本発明の化合物により破壊または解離され得る分子相互作用としては、アミロイドタンパク質およびタンパク質または糖タンパク質を含む相互作用が挙げられる。アミロイドタンパク質を含む相互作用としては、アミロイドタンパク質 - アミロイドタンパク

50

質相互作用、アミロイド - プロテオグリカン相互作用、アミロイド - プロテオグリカン / グリコサミノグリカン (GAG) 相互作用および / またはアミロイドタンパク質 - グリコサミノグリカン相互作用が挙げられる。相互作用性タンパク質は、細胞表面、分泌型または細胞外タンパク質であり得る。

### 【0300】

シクロヘキサンヘキソール化合物およびセクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物を用いて処置または予防され得る疾患としては、アミロイドタンパク質および相互作用性化合物（例えば、タンパク質または糖タンパク質）を含む分子相互作用の破壊または解消の恩恵を被り得る疾患が挙げられる。本発明の化合物または組成物を用いて処置または予防され得る疾患の例としては、細菌、ウイルス、プリオンおよび真菌によって引き起こされる感染性疾患が挙げられる。かかる障害および / または疾患の例は、単純疱疹ウイルス、仮性狂犬病ウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、百日咳菌、トラコーマクラミジア、インフルエンザ菌、ヘルコバクターピロリ、ライム病ボレリア、淋菌、ヒト結核菌、黄色ブドウ球菌、ミュータンス菌、ブタ連鎖球菌、熱帯熱マラリア原虫、アマゾンリーシュマニア (*Leishmania amazonensis*)、クルーズトリパノソーマ、リストリア菌、肺炎マイコプラスマ、腸毒性大腸菌、尿路病原性大腸菌、および緑膿菌などの病原体と関連するものである。10

### 【0301】

用語「相互作用」または「相互作用性 (interacting)」は、タンパク質、他の分子（脂質、糖質、ヌクレオチドなど）および他の細胞代謝産物間の任意の物理的会合をいう。相互作用の例としては、タンパク質 - タンパク質相互作用が挙げられる。この用語は、好ましくは、例えば、生理学的条件下での静電気的結合、疎水結合、イオン結合および / または水素結合相互作用による 2 つの分子間の安定な会合をいう。ある種の相互作用性分子または会合分子は、その 1 つ以上が刺激（例えば、リン酸化）された後でのみ相互作用する。タンパク質と他の細胞性分子間の相互作用は、直接または間接的のいずれであってもよい。20

### 【0302】

#### 組成物およびコンジュゲート

1 種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に scyllo - イノシトール化合物および 1 種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬は、対象への投与のための医薬組成物に製剤化され得る。医薬組成物は、シクロヘキサンヘキソール、特に scyllo - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に、純粋または実質的に純粋な scyllo - イノシトール化合物および - セクレターゼ阻害薬を含む製剤、例えば、限定されないが、丸剤、錠剤、カプレット剤、軟質および硬質ゼラチンカプセル剤、ロゼンジ剤、サシェ (sachet) 剤、カシェ剤、ベジカプセル剤 (vegicap) 、液滴剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体物として、もしくは液状媒体中）坐剤、滅菌注射用液剤、徐放製剤および / またはパッケージングされた滅菌粉剤であり得る。種々の送達系が知られており、例えば、リポソーム、微粒子、マイクロカプセル等内への封入などを用いて、本発明の組成物が投与され得る。30

### 【0303】

本発明の組成物は、本明細書に記載の薬学的に許容され得る塩として製剤化され得る。40

### 【0304】

本発明の医薬組成物またはその一部分は、典型的には、意図される投与形態に基づいて選択され、かつ慣用的な製薬実務に一致する適当な薬学的に許容され得る担体、賦形剤およびビヒクルを含む。本発明の特別な組成物は、純粋または実質的に純粋なシクロヘキサンヘキソール、特に scyllo - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬を含むものであり得る。好適な医薬用担体、賦形剤およびビヒクルは、標準的な教科書 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (第 21 版, 2005, University of the Sciences in Philadelphia (編), Mack Pu50

b l i s h i n g C o m p a n y ) 、 お よ び T h e U n i t e d S t a t e s P h a r m a c o p e i a : T h e N a t i o n a l F o r m u l a r y ( U S P 2 4 N F 1 9 ) ( 1 9 9 9 年 発 行 ) に 記 載 さ れ て い る 。

### 【 0 3 0 5 】

本発明の一部の態様において、組成物には、限定されないが、少なくとも 1 種類の緩衝剤または溶液が含まれる。緩衝剤の例としては、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フロ酸、クエン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン ( e m b o n i c ) 酸、パモ ( p a m o i c ) 酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、パントテン酸、ベンゼンスルホン酸、ステアリン酸、スルファニル酸、アルгин、ガラクトロン酸およびその混合物が挙げられる。また、さらなる薬剤、例えば、アルファー化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、微晶質セルロース、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ、イモデンブン、デンブングリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体、水添食用脂肪、レシチン、アカシアゴム、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、分別植物油、メチル、プロピル - p - ヒドロキシベンゾエート、ソルビン酸などおよびその混合物の 1 種類以上を含めてよい。緩衝剤には、さらに、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、ポリ ( N - ビニルピロリドン ) 、ポリ ( メタクリル酸メチル ) 、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびその混合物の 1 種類以上が含まれ得る。一実施形態において、緩衝剤は、少なくとも 1 種類の媒体、例えば限定されないが、懸濁液、溶液またはエマルジョンとして製剤化され得る。他の実施形態では、緩衝剤には、さらに、製剤用 ( f o r m u l a t o r y ) 剤、例えば限定されないが、薬学的に許容され得る担体、賦形剤、懸濁剤、安定化剤または分散剤が含まれ得る。

### 【 0 3 0 6 】

本発明の一部の態様において、疾患の処置のための、1 種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 1 o - イノシトール化合物および 1 種類以上のセクレターゼ阻害薬の経口投与のための医薬組成物が提供される。特別な態様では、実質的に純粋な式 I 、 I I 、 I I I 、 I V 、 V または V I の s c y 1 1 o - イノシトール化合物、好ましくは、式 V または V I の化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に セクレターゼ阻害薬を含む、異常なタンパク質のフォールディングおよび / または凝集、および / またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続を特徴とする疾患 ( 例えば、アルツハイマー病 ) の処置のための安定な経口医薬組成物が提供される。

### 【 0 3 0 7 】

経口投与のための組成物はカプセル剤または錠剤の形態であり得、活性成分は、経口用の無毒性の薬学的に許容され得る不活性担体、例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、グルコース、硫酸カルシウム、リン酸二カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどと合わされ得る。液状形態での経口投与では、薬物成分は、任意の経口用の無毒性の薬学的に許容され得る不活性担体、例えば、エタノール、グリセロール、水などと合わされ得る。また、適当な結合剤 ( 例えば、ゼラチン、デンプン、コーン甘味料、天然糖類 ( 例えば、グルコース ) ; 天然および合成のゴムおよびワックス ) 、滑沢剤 ( 例えば、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、および塩化ナトリウム ) 、崩壊剤 ( 例えば、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、およびキサンタンガム ) 、フレーバー剤、ならびに着色剤を、組成物中またはその成分と合わせてもよい。本明細書に記載の組成物には、さらに、湿潤剤もしくは乳化剤、または pH 緩衝剤を含めてもよい。

### 【 0 3 0 8 】

本発明の他の一部の態様では、1 種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1

10

20

30

40

50

10 - イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬の非経口投与のための医薬組成物が提供される。非経口用製剤は、水性もしくは非水性の液剤（例えば、水、等張性生理食塩水、等張性グルコース溶液、緩衝溶液、もしくは他の慣用的な溶媒）、シリップ剤、水性もしくは油性の懸濁剤および乳剤（綿実油、ココナッツ油、アーモンド油もしくはピーナッツ油などの食用油との）を含むものであり得る。また、非経口投与が意図される組成物には、慣用的な添加剤、例えば、安定剤、緩衝剤、保存料または分散剤もしくは懸濁剤、例えば、抗酸化剤（ヒドロキシ安息香酸メチルなど）などまたは同様の添加剤が含まれ得る。水性懸濁剤に使用され得る分散剤または懸濁剤としては、合成または天然ゴム、例えば、トラガカント、アルギネット、アカシアゴム、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ゼラチン、メチルセルロース、およびポリビニルピロリドンが挙げられる。

10

## 【0309】

本発明の組成物の一部の態様では、セクレターゼ阻害薬に対するシクロヘキサンヘキソール、特にscy110 - イノシトール化合物の比は、scy110 - イノシトール化合物または - セクレターゼ阻害薬の活性が増大するように選択される。本発明の組成物の特別な態様では、シクロヘキサンヘキソールとセクレターゼ阻害薬の比は、約1:1~1:110、1:1~1:100、1:1~1:75、1:1~1:50、1:1~1:25、1:1~1:10、1:1~1:5、および1:1である。他の態様では、シクロヘキサンヘキソールに対するセクレターゼ阻害薬の比は、約1:1~1:110、1:1~1:100、1:1~1:75、1:1~1:50、1:1~1:25、1:1~1:10、および1:1~1:5である。

20

## 【0310】

本発明は、セクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬に連結されたシクロヘキサンヘキソール、特にscy110 - イノシトール化合物を含むコンジュゲートを提供する。また、本発明は、本発明の単独の共有結合性コンジュゲート、および本発明の共有結合性コンジュゲートを含む組成物に関する。シクロヘキサンヘキソール、特にscy110 - イノシトール化合物とセクレターゼ阻害薬のコンジュゲートは、介在するスペーサーまたはリンカーによりコンジュゲートまたは連結されたものであり得る。適当なスペーサーまたはリンカーは、单糖または二糖、アミノ酸、硫酸基、コハク酸基、酢酸基、またはかかる部分の1つ以上を含むオリゴマーポリマースペーサーまたはリンカーであり得る。

30

## 【0311】

また、本発明は、改善された薬物動態特性、生物学的活性および有益な効果を有するコンジュゲートが得られる上記の共有結合性コンジュゲートの調製方法を提供する。該方法は、シクロヘキサンヘキソール化合物とセクレターゼ阻害薬を、この2つの化合物間の共有結合の形成を可能にする条件下で、インキュベートすること、または反応させることを含む。したがって、本発明では、セクレターゼ阻害薬に共有結合により結合または連結されたシクロヘキサンヘキソールを含む共有結合性コンジュゲート調製方法であって、シクロヘキサンヘキソール化合物とセクレターゼ阻害薬を、該シクロヘキサンヘキソールとセクレターゼ阻害薬間の共有結合または連結の形成に充分な条件下およびpHおよび時間でインキュベートすること、または反応させること；ならびに共有結合性コンジュゲートを単離することを含む方法が想定される。シクロヘキサンヘキソール化合物およびセクレターゼ阻害薬を含むコンジュゲートを調製するための上記の方法により、セクレターゼ阻害薬に共有結合された相当な量のシクロヘキサンヘキソール化合物を有するコンジュゲートが得られ得る。

40

## 【0312】

本発明は、さらに、シクロヘキサンヘキソール化合物またはセクレターゼ阻害薬単独と比べて有益な効果が、好ましくは持続性の有益な効果がもたらされる、セクレターゼ阻害薬に共有結合されたシクロヘキサンヘキソール化合物を含む実質的に純粋な共有結合性コンジュゲートの医薬製剤に関する。一実施形態において、本質的に、介在するスペーサーまたはリンカーなしでセクレターゼ阻害薬に共有結合されたシクロヘキサンヘキソール化

50

合物を含む共有結合性コンジュゲートからなる医薬製剤が提供される。別の実施形態では、本質的に、介在するスペーサーまたはリンカーにより -セクレターゼ阻害薬に共有結合されたシクロヘキサンヘキソールを含む共有結合性コンジュゲートからなる医薬製剤が提供される。

### 【0313】

本発明の化合物、組成物またはコンジュゲートは、例えば、細菌保持フィルターに通す濾過、組成物への滅菌剤の添加、組成物の放射線照射、または組成物の加熱によって滅菌され得る。あるいはまた、本発明の化合物または組成物は、滅菌固体調製物、例えば凍結乾燥粉末剤として提供され得、これは、使用直前に滅菌溶媒にすぐに溶解する。

### 【0314】

医薬組成物またはコンジュゲートは、調製されたら、適切な容器内に入れ、適応疾患または病状の処置のためのラベル表示がなされ得る。本発明の組成物の投与では、かかるラベル表示には、量、頻度および投与方法が含まれ得る。

### 【0315】

本発明の併用処置では、シクロヘキサンヘキソール化合物、特に scy110 - イノシトール化合物は、ダイエタリーサプリメントとしての投与に適した形態であり得る。サプリメントには、任意選択で、不活性成分、例えば、希釈剤もしくは充填剤、粘度調整剤、保存料、フレーバー剤、着色剤など、または当該技術分野で慣用的な他の添加剤が含まれ得る。一例にすぎないが、慣用的な成分、例えば、蜜蠟、レシチン、ゼラチン、グリセリン、カラメルおよびカルミンなどを含めてもよい。ダイエタリーサプリメントは、液状ダイエタリーサプリメント（例えば、調剤可能な（dispensable）液剤）として提供してもよく、あるいはまた、組成物を顆粒剤、カプセル剤または坐剤として製剤化してもよい。液状サプリメントには、いくつかの適当な担体および添加剤、例えば、水、グリコール、油類、アルコール、フレーバー剤、保存料、着色剤などが含まれ得る。カプセル剤、顆粒剤または坐剤の形態では、本発明の組成物は、薬学的に許容され得る担体と混合して製剤化される。ダイエタリーサプリメントは飲料として製剤化され得るが、顆粒剤、カプセル剤または坐剤の形態に製剤化してもよい。サプリメントはソフトジェルの形態で提示してもよく、これは慣用的な方法を用いて調製される。ソフトジェルは、典型的には、少量のサプリメントが封入されたゼラチン層を含むものである。また、サプリメントは、液剤が充填された密封ゼラチンカプセル剤の形態であってもよく、これは慣用的な方法を用いて作製され得る。

### 【0316】

シクロヘキサンヘキソール化合物、特に scy110 - イノシトール化合物を含むカプセル剤、顆粒剤または坐剤形態のダイエタリーサプリメントを調製するためには、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール化合物、特に scy110 - イノシトール化合物は、慣用的な製剤手法に従って薬学的に許容され得る担体と充分に混合され得る。固体経口調製物（カプセル剤および顆粒剤など）には、デンプン、糖類、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などの適当な担体および添加剤が含まれ得る。

### 【0317】

また、本発明はキットを提供する。一態様において、キットは、シクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に -セクレターゼ阻害薬、または本発明の医薬組成物またはコンジュゲートを含むものである。キットは、本発明の組成物を含む容器が収容され、また、対象への組成物の投与のための使用説明書も収容されたパッケージであってもよい。キットは、単回投薬形態を含むものであってもよく、2つの投薬形態（すなわち、一方に投与対象の各化合物）を含むものであってもよい。一態様において、キットは、固定された比の投薬量の scy110 - イノシトール化合物と -セクレターゼ阻害薬を含むものである。

### 【0318】

本発明の一部の態様では、有益な効果、特に持続性の有益な効果をもたらす本発明の医薬組成物の成分の1種類以上が充填された1つ以上の容器を含む医薬パックまたはキット

10

20

30

40

50

が提供される。かかる容器（1つ以上）には、種々の書面資料、例えば、使用に関する説明書、または医薬品または生物製剤のラベル表示、製造、使用もしくは販売を規制する政府機関によって指示された形態の注意（この注意は、政府機関によるヒト投与のための製造、使用もしくは販売の承認を反映する）が付随され得る。

### 【0319】

#### 適用用途

本発明では、疾患を処置するため、特に、本明細書に開示した疾患の疾患重症度、疾患症状、および／または再発の周期性を予防および／または改善するための1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、本発明の組成物またはコンジュゲートの使用が想定される。また、本発明では、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物と1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬の組合せ、本発明の組成物、コンジュゲートまたは処置剤を用いた、哺乳動物における疾患の予防および／または処置が想定される。本発明では、一部の実施形態において、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を含む組成物であって、有益な効果、例えば、より大きな可溶性、安定性、有効性、効能および／または有用性、特に、より大きな可溶性および安定性をもたらす組成物が提供され得る。

10

### 【0320】

本発明の処置の有効性および効能がより大きいことにより、いくつかの態様では、処置の治癒比が改善され得、都合の悪い副作用および毒性が低減され得る。また、本発明の選択された方法により、症状が発現してからずっと後に処置を始めた場合であっても、長く続いている疾患（例えば、アルツハイマー病）が改善され得る。長期間有効な処置は、本発明により、1種類以上のシクロヘキサンヘキソールとセクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物の投与後に達成され得る。

20

### 【0321】

本発明の組成物または方法により、有益な効果、例えば、生化学的疾患マーカーの進行、斑の病理、生活の質の指標または任意の疾患パラメータの組合せの改善またはこれらの低下の減少がもたらされ得る。

30

### 【0322】

一態様において、本発明は、動物において、コンホーメーションが改変されたタンパク質の集合もしくは凝集を予防または逆転させる方法であって、1種類以上のシクロヘキサンヘキソールと1種類以上のセクレターゼ（その類似体もしくは誘導体を含む）、または本発明の組成物もしくはコンジュゲートを、コンホーメーションが改変されたタンパク質に導入することを含む方法を提供する。

### 【0323】

本発明のさらなる一部の態様では、動物において、コンホーメーションが改変されたタンパク質の集合もしくは凝集を予防または逆転させる方法であって、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物と1種類以上のセクレターゼ、または本発明の組成物もしくはコンジュゲートを、コンホーメーションが改変されたタンパク質に導入することを含む方法が提供される。

40

### 【0324】

またさらなる本発明の一部の態様では、動物において、コンホーメーションが改変されたタンパク質の集合もしくは凝集を処置する方法であって、治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物と1種類以上のセクレターゼまたは本発明の組成物もしくはコンジュゲートを投与することを含む方法が提供される。

### 【0325】

一態様において、本発明は、疾患（例えば、アルツハイマー病）に苦しむ対象において、障害および／または疾患の進行を改善するため、あるいは疾患の重症な病期の低減を得

50

るための方法であって、治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、その薬学的に許容され得る塩、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物、1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤もしくはビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0326】

別の態様において、本発明は、疾患（例えば、アルツハイマー病）の進行を遅延させる方法であって、治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、その薬学的に許容され得る塩、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物、1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤もしくはビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法を提供する。10

#### 【0327】

さらなる態様において、本発明は、障害および/または疾患に苦しむ対象の生存期間を延ばす方法であって、治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、その薬学的に許容され得る塩、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物、1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤もしくはビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法を提供する。20

#### 【0328】

一実施形態において、本発明は、障害および/または疾患（例えば、アルツハイマー病）に苦しむ対象の寿命を向上させる方法であって、治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、その薬学的に許容され得る塩、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物、1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤もしくはビヒクルを含む組成物を投与することを含む、方法を提供する。30

#### 【0329】

本発明の一部の態様は、疾患（例えば、アルツハイマー病）の持続性処置に、1種類以上のシクロヘキサンヘキソールと1種類以上のセクレターゼを使用するための改善された方法および組成物を提供する。本発明は、一実施形態において、1種類以上のシクロヘキサンヘキソールと1種類以上のセクレターゼを含む組成物であって、より大きな有効性、効能および有用性が得られる組成物を提供する。例えば、より大きな有効性は、処置の中止後に持続的改善および/または生存期間の増加をもたらす処置により、アルツハイマー病における認知低下および/または生存期間を改善または逆転させることにより示され得る。

#### 【0330】

一態様において、本発明は、有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物、1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物、1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤もしくはビヒクルを含む組成物を投与することにより、健常対象の記憶または加齢による記憶障害を有する対象の記憶を改善する方法を提供する。40

#### 【0331】

別の態様において、本発明は、さらに、記憶、特に短期記憶および加齢過程に伴う他の精神的機能不全を改善するための方法であって、有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘ50

キソール、特に s c y 1 1 o - イノシトール化合物および 1 種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬、もしくはその薬学的に許容され得る塩、または 1 種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 1 o - イノシトール化合物、1 種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤もしくはビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法に関する。

### 【 0 3 3 2 】

一実施形態において、記憶を障害あるいは減衰させることがわかっている疾患、障害、虚弱または病気と診断されていないが記憶の改善を必要とする哺乳動物を処置する方法であって、哺乳動物に、記憶改善有効量の 1 種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 1 o - イノシトール化合物、1 種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬、その薬学的に許容され得る塩、または 1 種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 1 o - イノシトール化合物、もしくは栄養補助的に許容され得るその誘導体、および 1 種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬を含むダイエタリーサブリメントを投与する工程を含む方法が提供される。  
10

### 【 0 3 3 3 】

本発明の別の態様において、対象において、タンパク質のフォールディングもしくは凝集、またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続における障害に伴う中枢もしくは末梢神経系または全身の器官の病状を処置するための方法であって、対象に、治療有効量の 1 種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 1 o - イノシトール化合物および 1 種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬、もしくはその薬学的に許容され得る塩、または 1 種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 1 o - イノシトール化合物、1 種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤もしくはビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法が提供される。  
20

### 【 0 3 3 4 】

本発明は、特に、アミロイド沈着を特徴とする疾患の処置に適用され、特に、アミロイドーシス、より特別にはアルツハイマー病の処置に適用される。したがって、本発明は、アミロイド沈着を特徴とする疾患、より具体的にはアルツハイマー病の症状を有する対象に投与すると有益な効果が、好ましくは持続性の有益な効果がもたらされる治療有効量の 1 種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 1 o - イノシトール化合物および 1 種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬、その薬学的に許容され得る塩、または 1 種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 1 o - イノシトール化合物、1 種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤もしくはビヒクルを含む組成物を投与することを含む処置方法に関する。一実施形態において、有益な効果は、以下：凝集した A もしくは A オリゴマーの破壊、長期相乗作用の増大もしくは回復、および / またはシナプス機能の維持もしくは増大、および / または A の脳内蓄積、アミロイド斑の脳内沈着、脳内可溶性 A オリゴマー、グリア活性、炎症および / または認知低下の減少の 1 つ以上によって実証される。  
30

### 【 0 3 3 5 】

さらなる態様において、本発明は、アミロイド形成、沈着、蓄積および / または存続を抑制する、および / または先在するアミロイドの解消 / 破壊をもたらす、1 種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 1 o - イノシトール化合物および 1 種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬の治療用化合物、もしくはその薬学的に許容され得る塩、または 1 種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 1 o - イノシトール化合物と 1 種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤もしくはビヒクルを含む組成物を、対象に投与することを伴う方法を提供する。したがって、シクロヘキサンヘキソール化合物（1 種または複数種）とセクレターゼ阻害薬（1 種または複数種）の組合せまたは本発明の組成物は、アミロイド沈着が起こる障害においてアミロイドーシスを抑制するために使用され得る  
40

。

## 【0336】

別の態様において、本発明は、対象において、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 l l o - イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬により破壊または解離され得るアミロイド相互作用と関連する病状を処置するための方法であって、対象に、治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 l l o - イノシトール化合物、1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬、その薬学的に許容され得る塩、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 l l o - イノシトール化合物、1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤もしくはビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法を提供する。10

## 【0337】

一態様において、本発明は、対象において、アミロイドタンパク質の集合を予防、逆転、低減もしくは抑制するため、アミロイド沈着物のクリアランスを増強するため、またはアミロイド沈着物の沈着を遅滞させるための方法であって、治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 l l o - イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬、その薬学的に許容され得る塩、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 l l o - イノシトール化合物と1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法を提供する。20

## 【0338】

一態様において、本発明は、対象において、アミロイド細線維の形成、器官特異的機能障害（例えば、神経変性）または細胞毒性の予防、逆転、低減または抑制するための方法であって、対象に、治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 l l o - イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬、その薬学的に許容され得る塩、または1種類以上の s c y 1 l l o - イノシトール化合物と1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤もしくはビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法を提供する。30

## 【0339】

別の実施形態において、本発明は、神経変性障害（アルツハイマー病またはMCI）と診断された患者を同定すること、ならびに該患者を、有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 l l o - イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物もしくはコンジュゲートで処置することを含む治療方法を提供する。30

## 【0340】

患者は、試験と観察結果の適当な組合せを用いて、神経変性障害などの疾患と診断され得る。例えば、軽度から中等度のアルツハイマー病の尤度を示す基準としては、MMSE試験で約15～約26のスコアまたは認知機能の低下が挙げられる。

## 【0341】

さらなる実施形態において、本発明は、神経変性障害（アルツハイマー病もしくはMCI）またはかかる障害の1つ以上の症状の悪化に対する予防法を必要とする患者を同定すること、ならびに該患者を、有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 l l o - イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物もしくはコンジュゲートで処置することを含む予防方法を提供する。40

## 【0342】

予防法を必要とする患者は、アッセイ可能な疾患マーカー（例えば、s c y 1 l l o - イノシトール）のモニタリング、疾患に対する素因を付与する遺伝子ならびに他のリスクファクター（年齢、食事および他の関連疾患など）の検出によって評価され得る。疾患（例えば、アルツハイマー病）またはかかる疾患の1つ以上の症状の悪化に対する予防法が所

10

20

30

40

50

望される患者は、疾患の症状の発現前または疾患のほんの初期段階に、本明細書に開示した組合せ、コンジュゲートまたは方法で処置され得る。

#### 【0343】

一態様において、本発明は、対象においてシナプス機能を増大または維持するための方法であって、治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、その薬学的に許容され得る塩、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物、1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤もしくはビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法を提供する。 10

#### 【0344】

一態様において、本発明は、軽度認知障害(MCI)を処置するための方法であって、治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、その薬学的に許容され得る塩、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物と1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤もしくはビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法を提供する。

#### 【0345】

一実施形態において、本発明は、対象において認知欠損およびアミロイド斑神経病理発症後のアミロイド沈着および神経病理を低減または逆転させる方法であって、対象に、治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、その薬学的に許容され得る塩、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物と1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤もしくはビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法を提供する。 20

#### 【0346】

別の実施形態において、本発明は、対象において認知欠損およびアミロイド斑神経病理発症後のアミロイド沈着および神経病理を低減または逆転させる方法であって、対象に、認知欠損およびアミロイド斑神経病理発症後のアミロイド沈着および神経病理の低減または逆転に有効な量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、その薬学的に許容され得る塩、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物と1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤もしくはビヒクルを含む組成物を投与することを含む方法を提供する。 30

#### 【0347】

本発明の一部の特別な態様は、アルツハイマー病を処置するための方法であって、A-A凝集物またはAオリゴマー、特に、A40もしくはA40凝集物もしくはオリゴマーおよび/またはA42もしくはA42凝集物もしくはオリゴマーを、対象において、治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物もしくはコンジュゲートと接触させることを含む方法に関する。 40

#### 【0348】

一実施形態において、本発明は、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物もしくはコンジュゲートを、投与後の長期間、凝集したAまたはAオリゴマーを破壊するのに充分な量で提供することによる、アルツハイマー病を処置するための方法を提供する。

#### 【0349】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、本発明は、処置を必要とする患者において、アルツハイマー病を処置するための方法であって、個体に、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 l o - イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物もしくはコンジュゲートを、長期相乗作用を増大もしくは回復させる、および / またはシナプス機能を維持するのに充分な用量（単回または反復）で投与することを含む方法を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、アルツハイマー病を処置するための方法であって、哺乳動物に、投与後の長期間、A の脳内蓄積、アミロイド斑の脳内沈着、脳内可溶性 A オリゴマー、グリア活性、および / または炎症が低減される量のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 l o - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物もしくはコンジュゲートを投与すること、好ましくは経口または全身性投与することを含む方法を提供する。

10

## 【 0 3 5 0 】

本発明は、一実施形態において、アルツハイマー病を処置するための方法であって、処置を必要とする哺乳動物に、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 l o - イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物もしくはコンジュゲートを、認知低下が、特に投与後の長期間低減され、それによりアルツハイマー病が処置されるのに充分な量（1つまたは複数）で投与することを含む方法を提供する。

20

## 【 0 3 5 1 】

本発明は、一実施形態において、アルツハイマー病を処置するための方法であって、処置を必要とする哺乳動物に、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 l o - イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物もしくはコンジュゲートを、シナプス機能が、特に投与後の長期間増大または維持され、それによりアルツハイマー病が処置されるのに充分な量（1つまたは複数）で投与することを含む方法を提供する。

20

## 【 0 3 5 2 】

また、本発明は、アルツハイマー病を予防および / または処置するための方法であって、処置を必要とする哺乳動物に、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に s c y 1 l o - イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、または本発明の組成物もしくはコンジュゲートを、凝集した A または A オリゴマーが、投与後の長期間破壊され、凝集した A または A オリゴマーの量を測定し、それによりアルツハイマー病が処置されるのに充分な量（1つまたは複数）で投与することを含む方法を提供する。凝集した A または A オリゴマーの量は、A に特異的な抗体、または検出可能な物質、例えば、放射性同位体（例えば、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>35</sup>S、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I）、蛍光標識（例えば、FITC、ローダミン、ラントニドリン光体）、ルミナールなどの発光性標識、酵素標識（例えば、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、β-ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、アセチルコリンエステラーゼ）もしくはビオチニル基などで標識された s c y 1 l o - イノシトールを用いて測定され得る。

30

## 【 0 3 5 3 】

本発明の一態様において、式 I、II、III、IV、V または VI の化合物は、-セクレターゼ阻害薬または -セクレターゼ阻害薬とともに、アルツハイマー病の処置に用いられる。したがって、アルツハイマー病は、治療有効量の式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V または式 VI の化合物および -セクレターゼ阻害薬または -セクレターゼ阻害薬を投与することにより処置され得る。かかる処置は、アルツハイマー病の変性効果、例えば、排他的ではないが具体的には、中枢神経系の衰え、精神機能の低下、短期記憶の喪失、および見当識障害を遅滞させるのに有効であり得る。

40

## 【 0 3 5 4 】

一実施形態において、疾患がアルツハイマー病である場合、本発明の組成物、コンジュゲートまたは処置の有益な効果は、以下の a ) ~ t ) の少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、13、14、15 個または全部、特に、以下の 5 から 10

50

個またはそれ以上、より特別には15個またはそれ以上として顕現され得る。

【0355】

a) アルツハイマー病の症状を有する対象への投与後、シクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物、および/またはセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬の非存在におけるレベルと比べて、長期相乗作用が予防、増大または回復。本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬により、対象において、長期相乗作用の少なくとも約0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または99%の増大が誘導される。10

【0356】

b) アルツハイマー病の症状を有する対象への投与後、シクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物、および/またはセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬の非存在におけるシナプス機能のレベルと比べて、シナプス機能が予防、増大または維持。本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬により、対象において、シナプス機能の少なくとも約0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、30%、33%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、100%、125%、150%、175%または200%の増大が誘導される。20

【0357】

c) シナプトフィジンの増加。本発明の一部の態様において、シナプトフィジンの少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、100%、125%、150%、175%または200%の増大がみとめられる。

【0358】

d) シナプトフィジン反応性のボタンおよび細胞体の増加。本発明の一部の態様において、シナプトフィジン反応性のボタンおよび細胞体の少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、100%、125%、150%、175%または200%、より特別には、約100~150%または140~150%の増加がみとめられる。30

【0359】

e) アルツハイマー病の症状を有する対象への投与後、炎症症状、特に、A誘導型炎症性応答の予防、低減、遅滞または非存在。

【0360】

f) アルツハイマー病の症状を有する対象において、シクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬の非存在で測定したレベルと比べて、アミロイドの脳内蓄積が予防または低減。本発明の一部の態様において、この組合せにより、アミロイドの脳内蓄積の少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%または90%の低減が誘導される。40

【0361】

g) アルツハイマー病の症状を有する対象において、シクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬の非存在で測定したレベルと比べて、アミロイド斑の脳内沈着が予防または低減。本発明の一部の態様において、この組合せにより、アミロイド斑の脳内沈着の少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%または90%の低減が誘導される。

【0362】

h) 斑の数の減少。本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬の非存在で測定したレベルと比べて、アミロイド斑の脳内沈着の少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%または90%の低減が誘導される。50

c y l l o - イノシトール化合物とセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬の組合せにより、斑の数の少なくとも約 2 %、5 %、10 %、15 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %または90 %の減少が誘導される。特別な態様では、この組合せにより斑の数の 5 ~ 15 %または10 ~ 15 %の減少が誘導される。

#### 【0363】

i) 斑の大きさの低減。本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソール、特に s c y l l o - イノシトール化合物とセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬の組合せにより、斑の大きさの少なくとも約 2 %、5 %、10 %、15 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %または90 %の低減が誘導される。特別な態様では、この化合物により、斑の大きさの 5 ~ 15 %または10 ~ 15 %の低減が誘導される。10

#### 【0364】

j) 斑で覆われた脳面積の割合の減少。本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソール、特に s c y l l o - イノシトール化合物とセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬の組合せにより、斑で覆われた脳面積の割合の少なくとも約 2 %、5 %、10 %、15 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %または90 %の減少が誘導される。特別な態様では、この組合せにより、斑で覆われた脳面積の割合の 5 ~ 15 %または10 ~ 15 %の減少が誘導される。

#### 【0365】

k) アルツハイマー病の症状を有する対象において、シクロヘキサンヘキソール、特に s c y l l o - イノシトール化合物とセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬の組合せの非存在で測定したレベルと比べて、脳内可溶性 A オリゴマーが減少。本発明の一部の態様において、この組合せにより、可溶性 A オリゴマーの少なくとも約 2 %、5 %、10 %、15 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %または90 %の減少が誘導される。20

#### 【0366】

l) A 40 の脳内レベルの低下。本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソール、特に s c y l l o - イノシトール化合物とセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬の組合せにより、A 40 の少なくとも約 2 %、5 %、10 %、15 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %または90 %の減少が誘導される。特別な態様では、この組合せにより、A 40 の脳内レベルの 10 ~ 50 %、20 ~ 45 %または25 ~ 35 %の低下が誘導される。30

#### 【0367】

m) A 42 の脳内レベルの低下。本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソール、特に s c y l l o - イノシトール化合物とセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬の組合せにより、A 42 の少なくとも約 2 %、5 %、10 %、15 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %または90 %の減少が誘導される。特別な態様では、この組合せにより、A 42 の脳内レベルの 10 ~ 50 %、15 ~ 40 %または20 ~ 25 %の低下が誘導される。

#### 【0368】

n) アルツハイマー病の症状を有する対象において、シクロヘキサンヘキソール、特に s c y l l o - イノシトール化合物とセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬の組合せの非存在で測定したレベルと比べて、脳内グリア活性が低下。好ましくは、この組合せにより、グリア活性の少なくとも約 2 %、5 %、10 %、15 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %または90 %の低下が誘導される。40

#### 【0369】

o) 処置後、シナプス機能が、長期間、特に、少なくとも 5 週間、6 週間、8 週間、10 週間、12 週間、14 週間、16 週間、20 週間、24 週間、30 週間、40 週間、52 週間、または 78 週間、より特別には 2 ~ 4 週間、2 ~ 5 週間、3 ~ 5 週間、2 ~ 6 週間、2 ~ 8 週間、2 ~ 10 週間、2 ~ 12 週間、2 ~ 16 週間、2 ~ 20 週間、2 ~ 24

10

20

30

40

50

週間、2週間～12ヶ月、または2週間～24ヶ月、ほぼ正常に維持。

【0370】

p) アルツハイマー病を有する対象における疾患の進行速度の低減または停滞。特に、アルツハイマー病を有する対象における認知低下の低減または停滞。

【0371】

q) 認知欠損の予防、低減もしくは停滞、または認知能力の改善。

【0372】

r) アミロイド血管症の予防、低減または停滞。

【0373】

s) 死亡率加速の低減。

10

【0374】

t) アルツハイマー病の症状を有する対象における生存期間の増大。

【0375】

本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ、本発明の組成物、コンジュゲートまたは処置の有益な効果は、(a) および (b) ; (a)、(b) および (c) ; (a)、(b)、(e)、(f) および (g) ; (a)、(b)、(e)、(f) ~ (h) ; (a)、(b)、(e)、(f) ~ (i) ; (a)、(b)、(e)、(f) ~ (j) ; (a)、(b)、(e)、(f) ~ (k) ; (a)、(b)、(e)、(f) ~ (l) ; (a)、(b)、(e)、(f) ~ (m) ; (a)、(b)、(e)、(f) ~ (n) ; (a)、(b)、(e)、(f) ~ (o) ; (a)、(b)、(e)、(f) ~ (p) ; (a)、(b)、(e)、(f) ~ (q) ; (a)、(b)、(e)、(f) ~ (r) ; (a)、(b)、(e)、(f) ~ (s) ; (a)、(b)、(e)、(f) ~ (t) ; (a) ~ (d) ; (a) ~ (e) ; (a) ~ (f) ; (a) ~ (g) ; (a) ~ (h) ; (a) ~ (i) ; (a) ~ (j) ; (a) ~ (k) ; (a) ~ (l) ; (a) ~ (m) ; (a) ~ (n) ; (a) ~ (o) ; (a) ~ (p) ; (a) ~ (q) ; (a) ~ (r) ; (a) ~ (s) ; ならびに (a) ~ (t) として顕現され得る。

20

【0376】

統計学的に有意な有益な効果、特に、上記 (a) ~ (t) の1つ以上の統計学的に有意な有益な効果を有するシクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬、本発明の医薬組成物、コンジュゲートおよび方法が選択され得る。また、持続性の有益な効果、特に、統計学的に有意な持続性の有益な効果を有するシクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬、本発明の医薬組成物、コンジュゲートおよび方法が選択され得る。一実施形態において、統計学的に有意な持続性の有益な効果、特に、上記 (a) ~ (t) の1つ以上の持続性の有益な効果を有し、治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬を含む併用処置または医薬組成物が提供される。本発明の一部の態様において、有益な効果の1つ以上により、慣用的な治療剤と比べて治療効果の向上がもたらされる。

30

【0377】

また、本発明には、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特に scy110 - イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬または本発明の組成物を、1種類以上のさらなる治療用薬剤、例えば限定されないが、 - シート凝集 / 細線維形成 / ADDL 形成の他の阻害薬（例えば、Alzhemed）、NMDA 拮抗薬（例えば、メマンтин）、抗酸化剤（例えば、ビタミン E）、ホルモン（例えば、エストロゲン）、栄養剤および食品サプリメント（例えば、イチョウ（Gingko biloba））、スタチンおよび他のコレステロール低下薬（例えば、ロバスタチンおよびシンバスタチ）、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、ドネゼビル）、ムスカリン様作動薬（例えば、AF102B（Cevimeline, EVOXAC）、AF150（S）、およびAF267B）、抗精神病薬（例えば、ハロペリドール、ク

40

50

ロザピン、オランザピン)、抗鬱薬、例えば、三環系およびセロトニン再取り込み阻害剤(例えば、セルトラリンおよびシタロプラムH b r)、免疫療法剤およびAに対する抗体(例えば、ELAN AN-1792)、ワクチン、TAUタンパク質をリン酸化するキナーゼ(CDK5、GSK3、GSK3)の阻害薬(例えば、塩化リチウム)、A生成をモジュレートするキナーゼ(GSK3、GSK3、Rhô/ROCKキナーゼ)の阻害薬(例えば、塩化リチウムおよびイブプロフェン)、ネプリライシン(Aを分解する酵素)を上方調節する薬物;インスリン分解酵素(Aを分解する酵素)を上方調節する薬物、疾患に起因または関連する合併症の処置に使用される薬剤、あるいは副作用を処置または予防する一般適用薬物との併用処置において使用する方法が含まれる。また、本発明には、1種類以上のさらなる処置剤、例えば限定されないが、ネプリライシン(Aを分解する酵素)を上方調節する遺伝子療法剤および/または薬物系アプローチ、インスリン分解酵素(Aを分解する酵素)を上方調節する遺伝子療法剤および/または薬物系アプローチ、あるいは幹細胞および他の細胞系療法剤との併用処置において本発明の組成物を使用する方法が含まれる。

10

## 【0378】

さらに、本発明には、本発明のこの態様による活性成分の組合せを含む組成物が含まれる。

## 【0379】

任意選択で1種類以上のさらなる治療剤を伴う本発明の併用療法により、以下:A細線維の集合もしくは凝集、A毒性、A42レベル、異常なタンパク質のフォールディング、凝集、アミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続および/またはアミロイド脂質間相互作用の予防、低減、逆転もしくは抑制、および/または既に形成された細線維の分解の促進の1つ以上において相加または相乗効果、特に相乗効果がもたらされ得る。より特別には、任意選択で1種類以上のさらなる治療剤を伴う本発明の併用療法により、以下:凝集したAまたはAオリゴマーの破壊;長期相乗作用の増大または回復;シナプス機能の維持;A誘導型進行性認知低下および脳内アミロイド斑病理の抑制、低減または逆転;認知の改善;Aの脳内蓄積の減少;アミロイド斑の脳内沈着の減少;脳および/または体液中の可溶性Aオリゴマー(例えば、A42)の減少;グリア活性の低下;炎症および/または認知低下の低減の1つ以上において相乗効果がもたらされ得る。1種類以上のさらなる治療剤を伴う本発明の併用療法は、神経変性障害、特にアルツハイマー病の処置および予防に特に有効であり得る。

20

## 【0380】

一態様において、本発明では、疾患の処置における医薬の調製のための、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy110-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy110-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を含む組成物の使用が想定される。また、本発明では、疾患の予防および/または処置のための医薬の調製のための、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy110-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy110-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を含む組成物の使用が想定される。本発明は、さらに、本明細書に開示した疾患の予防および/または処置のための医薬の調製における、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy110-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy110-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を含む組成物の使用を提供する。上記医薬により、処置後に有益な効果が、好ましくは持続性の有益な効果がもたらされる。上記医薬は、薬の使用状況にかかわらずアミロイド形成、沈着、蓄積、および/または存続の抑制のために対象が摂取するための形態、例えば、丸剤、錠剤、カプレット剤、軟質および硬質ゼラチン

30

40

50

カプセル剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、ベジカプセル剤、液滴剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固形物として、もしくは液状媒体中）坐剤、滅菌注射用液剤、および／またはパッケージングされた滅菌粉剤などであり得る。

### 【0381】

一実施形態において、本発明は、疾患の処置において治療効果、特に、有益な効果、好ましくは持続性の有益な効果をもたらすための医薬の調製のための、治療有効量の1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を含む組成物の使用に関する。 10

### 【0382】

別の実施形態において、本発明は、アルツハイマー病の長期間または持続性処置のための医薬の調製のための、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を含む組成物の使用を提供する。

### 【0383】

さらなる実施形態において、本発明は、異常なタンパク質のフォールディングおよび／または凝集、および／またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続を特徴とする障害の処置のために経口投与により使用される医薬組成物の調製のための、1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬、または1種類以上のシクロヘキサンヘキソール、特にscy11o-イノシトール化合物および1種類以上のセクレターゼ阻害薬、特に-セクレターゼ阻害薬を含む組成物の使用を提供する。 20

### 【0384】

本発明の組成物、コンジュゲートおよび方法の治療有効性および毒性は標準的な製薬手順により、細胞培養物において、または実験動物を用いて、統計学的パラメータ、例えば、ED<sub>50</sub>（集団の50%において治療上有効な用量）またはLD<sub>50</sub>（集団の50%に対して致死性である用量）統計値を計算することなどにより測定され得る。治療指数は、毒性効果に対する治療効果の用量比であり、ED<sub>50</sub>/LD<sub>50</sub>比で示され得る。大きな治療指数を示す医薬組成物が好ましい。1つ以上の治療効果、特に、本明細書に開示した有益な効果は、対象または疾患モデルにおいて示され得る。例えば、有益な効果は本明細書の実施例に記載のモデルにおいて示され得、特に、有益な効果は、アルツハイマー病の症状を有するTgCRND8マウスにおいて示され得る。 30

### 【0385】

#### 投与

シクロヘキサンヘキソール、セクレターゼ阻害薬、本発明のコンジュゲートおよび組成物は、活性薬剤（1種または複数種）と対象または患者の体内の薬剤の作用部位との接触がもたらされ、治療効果、特に、有益な効果、特に持続性の有益な効果がもたらされる任意の手段によって投与され得る。活性成分は、同時または逐次、および任意の順序で異なる時点での有益な効果がもたらされるように投与され得る。シクロヘキサンヘキソール、セクレターゼ阻害薬、および／または本発明の組成物は、徐放用、局所または全身送達用に製剤化され得る。治療効果、特に、有益な効果、より具体的には持続性の有益な効果がもたらされるように、本発明の組成物および処置の効果が最適化される投与の形態および経路を選択することは、当業者である医師または獣医の能力の範囲内である。 40

### 【0386】

シクロヘキサンヘキソール、セクレターゼ阻害薬、コンジュゲートおよび／または組成物は、経口投薬形態、例えば、錠剤、カプセル剤（各々が徐放製剤または時限放出製剤を

10

20

30

40

50

含む)、丸剤、粉剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、シロップ剤、および乳剤などで投与され得る。また、これらは、静脈内(ボーラスもしくは注入)、腹腔内、皮下、または筋肉内形態で投与してもよく、これらはすべて、製薬分野の当業者によく知られた投薬形態が使用される。シクロヘキサンヘキソール、セクレターゼ阻害薬、コンジュゲートおよび/または組成物は、適当な鼻腔内ビヒクルの局所的使用により鼻腔内経路によって投与してもよく、例えば慣用的な経皮皮膚用パッチ剤を用いて経皮経路によって投与してもよい。経皮送達系を使用する投与のための投薬プロトコルは、投薬レジメン全体を通して断続的ではなく連続的であり得る。また、徐放製剤も治療用薬剤に使用され得る。

## 【0387】

10

本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソール、セクレターゼ阻害薬、コンジュゲートおよび/または組成物は、末梢投与によって、特に、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、経口投与、局所的投与、経粘膜投与、または肺経由投与によって投与される。

## 【0388】

20

効果、特に、有益な効果、より特別には持続性の有益な効果がもたらされる特定の疾患の処置において有効なシクロヘキサンヘキソール、セクレターゼ阻害薬、コンジュゲートおよび/または組成物の量は、疾患の性質に依存し、標準的な臨床的手法によって決定され得る。また、製剤に使用される正確な用量は、投与経路および疾患の重篤度に依存し、担当医師の判断および各患者の状況に応じて決定するのがよい。特に、本発明の投薬レジメンは、既知因子、例えば、薬剤の薬力学的特性ならびにその投与様式および投与経路；患者の種、年齢、性別、健康状態、病状および体重、症状の性質および程度、併用処置の種類、処置頻度、投与経路、患者の腎臓および肝臓の機能、ならびに所望の効果などによって異なる。

## 【0389】

投与に適した投薬量範囲は、治療効果、特に、有益な効果、より特別には持続性の有益な効果がもたらされるように具体的に選択される。投薬量範囲は、一般的に、所望の生物学的応答を誘発するのに有効な範囲である。

## 【0390】

30

シクロヘキサンヘキソールの投薬量範囲は、一般的に、約0.1mg～約2kg/kg/日、約0.5mg～約2g/kg/日、約1mg～約1g/kg/日、約1mg～約200mg/kg/日、約1mg～約100mg/kg/日、約10mg～約100mg/kg、約30mg～約70mg/kg/日、約1mg～約50mg/kg/日、約2～約50mg/kg/日、約2mg～約40mg/kg、または約3mg～30mg/kg/日である。

## 【0391】

40

本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソール、特にscyllo-イノシトール化合物の投薬量範囲は、1日1回、2回、3回またはそれ以上、特に1日1回または2回で投与され、約1～約100mg/kg、1～約90mg/kg、1～約80mg/kg、1～約75mg/kg、1～約70mg/kg、1～約60mg/kg、1～約50mg/kg、1～約40mg/kg、1～約35mg/kg、2～約35mg/kg、2.5～約30mg/kg、3～約30mg/kg、3～約20mg/kg、または3～約15mg/kgである。本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソール、特にscyllo-イノシトールの必要とされる用量は、1日2回で投与され、約1～約50mg/kg、1～約40mg/kg、2.5～約40mg/kg、3～約40mg/kg、3～約35mg/kg、最も好ましくは約3～約30mg/kgである。本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソール、特にscyllo-イノシトールの必要とされる日用量は、約1～約80mg/kgであり、約1～約70mg/kg、約1～約65mg/kg、約2～約70mg/kg、約3～約70mg/kg、約4～約65mg/kg、約5～約65mg/kg、または約6～約60mg/kgの範囲である。

50

## 【0392】

本発明の一部の実施形態では、シクロヘキサンヘキソール、特に scy11o - イノシトール化合物の必要とされる用量は、1日2回で投与され、約1～約50mg/kg、1～約40mg/kg、2.5～約40mg/kg、3～約40mg/kg、3～約35mg/kg、最も好ましくは約3～約30mg/kgである。

## 【0393】

本発明の他の実施形態において、シクロヘキサンヘキソール、特に scy11o - イノシトール化合物の必要とされる日用量は、約1～約80mg/kgであり、1～約70mg/kg、1～約65mg/kg、2～約70mg/kg、3～約70mg/kg、4～約65mg/kg、5～約65mg/kg、または6～約60mg/kgの範囲である。 10

## 【0394】

シクロヘキサンヘキソールは、1日1回、1日2回、約50～約10000mg、50～約20000mg、70～約7000mg、70～約6000mg、70～約5500mg、70～約5000mg、70～約4500mg、70～約4000mg、70～約3500mg、70～約3000mg、150～約2500mg、150～約2000mg、200～約2500、200～約2000mg、200～約1500mg、700～約1200mgまたは1000mg、特に200～2000mg、より特別には700～1200mg、最も特別には1000mgを有する単回投薬単位または反復投薬単位（すなわち、錠剤またはカプセル剤）で提供され得る。

## 【0395】

本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソール、特に scy11o - イノシトールは、対象のCSF、脳および/または血漿中で約0.05μM～約100μM、0.05μM～約90μM、0.05μM～約80μM、0.05μM～約70μM、0.05μM～約60μM、0.05μM～約50μM、0.05μM～約40μM、0.05μM～約30μM、または0.05μM～約20μMの濃度をもたらすのに充分な量で投与される。一部の実施形態では、CSF、脳および/または血漿中の化合物の濃度は、約0.1μM～約100μM、0.1μM～約90μM、0.1μM～約80μM、0.1μM～約70μM、0.1μM～約60μM、0.1μM～約50μM、0.1μM～約40μM、0.1μM～約30μM、0.1μM～約20μM、または0.1μM～約10μMである。 30

## 【0396】

本発明の一部の態様において、シクロヘキサンヘキソール、特に scy11o - イノシトールは、約1～約125μg/ml、1～約100μg/ml、1～約90μg/ml、1～約80μg/ml、1～約70μg/ml、1～約60μg/ml、1～約50μg/ml、1～約40μg/ml、1～約30μg/ml、1～約20μg/ml、1～約10μg/ml、1～約5μg/ml、5～約125μg/ml、5～約100μg/ml、5～約70μg/ml、5～約50μg/ml、10～約100μg/ml、10～約90μg/ml、10～約80μg/ml、10～約70μg/ml、10～約60μg/ml、10～約50μg/ml、10～約40μg/ml、10～約30μg/ml、または10～約20μg/mlのピーク血漿濃度 $C_{max}$ がもたらされるのに充分な量で投与される。一部の実施形態では、 $C_{max}$ は、約1～125μg/ml、1～100μg/ml、5～70μg/ml、5～50μg/ml、10～100μg/ml、10～90μg/ml、10～80μg/ml、10～70μg/ml、10～60μg/ml、10～50μg/mlまたは10～40μg/mlである。特別な実施形態では、 $C_{max}$ は、約5～約70μg/ml、5～約65μg/ml、5～約50μg/ml、5～約40μg/ml、5～約30μg/ml、または5～約20μg/mlである。 40

## 【0397】

シクロヘキサンヘキソールの望ましい血漿レベル( $t_{1/2}$ )が達成されるまでの時間は、処置対象の個体に依存するが、一般的に、約1～100時間、1～80時間、1～70時間、1～50時間、1～42時間、1～33時間または3～50、16～32個、5

10

20

30

40

50

~ 30 時間、 10 ~ 30 時間、 1 ~ 28 時間、 1 ~ 25 時間、 10 ~ 25 時間、 1 ~ 24 時間、 10 ~ 24 時間、 13 ~ 24 時間、 1 ~ 23 時間、 1 ~ 20 時間、 1 ~ 18 時間、 1 ~ 15 時間、 1 ~ 14 時間、 1 ~ 13 時間、 1 ~ 12 時間、 1 ~ 10 時間、 1 ~ 8 時間、 1 ~ 7 時間、 1 ~ 5 時間、 1 ~ 4 時間、 1 ~ 3 時間または 3 ~ 5 時間、 特に、 1 ~ 5 時間または 3 ~ 5 時間である。

## 【0398】

セクレターゼ阻害薬の投薬量範囲は、 約 5 mg ~ 約 2000 mg、 50 mg ~ 約 1800 mg、 2000 mg ~ 約 1600 mg、 100 mg ~ 約 1000 mg、 50 mg ~ 約 1000 mg、 2000 mg ~ 約 900 mg、 300 mg ~ 約 900 mg、 5 mg ~ 約 200 mg、 40 mg ~ 約 200 mg、 50 mg ~ 約 200 mg、 60 mg ~ 約 200 mg、 100 mg ~ 約 200 mg、 40 mg ~ 約 150 mg、 60 mg ~ 約 150 mg、 100 mg ~ 約 150 mg または 100 mg ~ 約 140 mg である。セクレターゼ阻害薬は、 1 日 1 回、 1 日 2 回、 単回投薬単位または反復投薬単位で提供され得る。  
10

## 【0399】

本発明の組成物の一部の態様では、 シクロヘキサンヘキソールはセクレターゼ阻害薬との組み合わせで、 約 1 : 1 . 5 ~ 1 : 150、 好ましくは 1 : 2 ~ 1 : 50 の治療上有効な重量比で使用される。

## 【0400】

シクロヘキサンヘキソール（例えば、 scy 110 - イノシトール化合物（1種または複数種））およびセクレターゼ阻害薬（1種または複数種）の併用投与では、 単独で使用する場合に必要とされる任意の薬剤の一般的処方用量が少なくなり得る、 およびまたは薬剤のいずれか、 両方もしくは全部の投与頻度が少なくなり得る。本発明の組成物の一部の態様では、 シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬は、 本明細書に開示した疾患を処置するのに必要とされる各化合物単独の用量よりも少なくとも約 1 . 1 ~ 1 . 4、 1 . 5、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9 または 10 倍少ない用量で存在させる。  
20

## 【0401】

本発明の組成物または処置には、 少なくとも 1 種類のシクロヘキサンヘキソール（例えば、 scy 110 - イノシトール化合物）および少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬の単位投薬量が含まれ得、 有益な効果、 特に、 本明細書に示した (a) ~ (t) の有益な効果の 1 つ以上がもたらされる。「単位投薬量」または「投薬単位」は、 患者に投与することができ、 かつ取り扱いおよびパッケージングが容易であり得る单一の、 すなわち単回用量であって、 活性薬剤がそのまま、 または 1 種類以上の固形もしくは液状医薬用賦形剤、 担体もしくはビヒクリルとの混合物としてのいずれかで含まれる物理的および化学的に安定な単位用量として維持されるものをいう。  
30

## 【0402】

対象は、 シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬、 または本発明のコンジュゲートもしくは組成物で、 実質的に任意の所望の計画にて処置され得る。シクロヘキサンヘキソール（例えば、 scy 110 - イノシトール化合物）、 セクレターゼ阻害薬、 または本発明のコンジュゲートもしくは組成物は、 1 日 1 回以上、 特に、 1 日 1 回もしくは 2 回、 1 週間に 1、 2、 3、 4、 5 回もしくはそれ以上、 1 ヶ月に 1 ~ 20 回、 1 ~ 15 回、 1 ~ 10 回もしくは 1 ~ 5 回、 または連続的に投与され得る。しかしながら、 対象は、 これより少ない頻度（1 日おき、 もしくは 1 週間に 1 回など）で処置されることもあり、 これより高い頻度で処置されることもあり得る。  
40

## 【0403】

シクロヘキサンヘキソール、 セクレターゼ阻害薬、 または本発明のコンジュゲートもしくは組成物は対象に、 約または少なくとも約 1 週間、 2 週間 ~ 4 週間、 2 週間 ~ 6 週間、 2 週間 ~ 8 週間、 2 週間 ~ 10 週間、 2 週間 ~ 12 週間、 2 週間 ~ 14 週間、 2 週間 ~ 16 週間、 2 週間 ~ 6 ヶ月、 2 週間 ~ 12 ヶ月、 2 週間 ~ 18 ヶ月、 または 2 週間 ~ 24 ヶ月、 定期的または連続的に投与され得る。

## 【0404】

50

本明細書において論考した疾患を処置するための併用療法において、シクロヘキサンヘキソール化合物（1種または複数種）およびセクレターゼ阻害薬（1種または複数種）は、同時または別々に間隔をあけて投与され得る。同時に投与される場合、シクロヘキサンヘキソール化合物（1種類または複数種）およびセクレターゼ阻害薬（1種または複数種）を、単一の医薬組成物（例えば、併用療法医薬組成物）に組み込んでもよい。あるいはまた、2種類以上の別々の組成物、すなわち、一方がシクロヘキサンヘキソール化合物（1種類または複数種）を含み、他方（1つまたは複数）がセクレターゼ阻害薬（1種または複数種）を含むものを同時に投与してもよい。

## 【0405】

別々に投与される場合、シクロヘキサンヘキソール化合物およびセクレターゼ阻害薬（1種または複数種）を含む組成物の治療有効量は、異なる計画で投与される。投与と投与の時間間隔が治療上有効な間隔である限り、一方を他方の前に投与してもよい。治療上有効な間隔は、（a）シクロヘキサンヘキソール、特に scyllo - イノシトール化合物または（b）セクレターゼ阻害薬（1種もしくは複数種）のいずれか一方（1種もしくは複数種）が哺乳動物に投与されたときから始まり、（a）と（b）の組合せによる処置対象の疾患の処置における有益な効果の限界で終わる期間である。シクロヘキサンヘキソール化合物（1種類または複数種）とセクレターゼ阻害薬（1種または複数種）の投与方法は異なってもよい。したがって、任意の薬剤が、経直腸、局所、経口、舌下または非経口で投与され得る。

## 【0406】

本発明を、具体的な実施例によって、より詳細に説明する。以下の実施例は、例示の目的のために示し、なんら本発明を限定することを意図しない。当業者には、さまざまな必須でないパラメータが、本質的に同じ結果が得られるように変更または修正することができるることを容易に認識されよう。

## 【実施例】

## 【0407】

## （実施例1）

以下の方法を用いて、本発明の組成物および併用処置を試験することができる。

## 【0408】

マウス・実験群の TgCRND8 マウス [ Chishти, M. A. ら, J. Biol. Chem. 276, 21562 - 21570 (2001); Janus, C. ら, Nature 408, 979 - 982 (2000) ] (C3H/B6 異系交配背景) を、最初に、30mg / 日の scyllo - イノシトール化合物とセクレターゼ阻害薬で処置する。1mg / Kg / 日 ~ 100mg / Kg / 日の用量を用いてこの試験を繰り返す。動物のコホート (n = 10 マウス / 処置アーム) を、5ヶ月齢で試験に参加させ、処置の1ヶ月後に、結果を解析する。体重、コート特性 (coat characteristics) およびケージ内行動をモニタリングする。カロリー摂取量の変化の可能性のため、マニトールを陰性対照として使用する。また、scyllo - イノシトール化合物およびセクレターゼ阻害薬単独も対照に含める。

## 【0409】

行動試験：モーリス水迷路試験を、Janus, C. ら, 2000 に記載のようにして行なう。非空間的予備訓練後、マウスに識別訓練を、1日4回の試行で5日間行わせた後、キューを与えた可視プラットフォーム訓練 (cued visible platform) を行ない、通常の動機付けされた学習欠陥および運動問題を有するものを除外し、プローブトライアル (probe trial) を行なって記憶を評価する。対象間因子として処置 (未処置、scyllo - イノシトール化合物とセクレターゼ阻害薬で処置) および遺伝子型 (TgCRND8 対非 Tg ) について、データを反復測定分散分析 (ANOVA) の混合型モデルに供する。運動活動に関するオープンフィールド試験は、既報 (Vaucher, E. ら, Exp. Neurol. 175, 398 - 406 (2002) ) のとおりに行なう。歩行、休止および身づくろいの持続時間を、自発運動活動の指標と

10

20

30

40

50

して解析する。感覚運動機能は、Economex TM 加速ロータロッド (Columbus Instruments、Columbus、OH) を用いて、別途記載 (Mount, H.T.J., J Neurochem 88: 1449 - 1454) のようにして調べる。ロッドは、0.2 r.p.m./s の初期速度から 5 r.p.m. の一定速度に加速されるように設定する。落下までの潜伏時間を毎日 4 回の試行 (30 分間隔で実施) において記録する。マウスはすべて、試験前に 7 日間訓練を行なう。各動物の試験日の動作スコアを、4 回の試行での落下までの潜伏時間を加算することにより得る。

#### 【0410】

脳内アミロイド負荷。脳を取り出し、脳半球の一方を 4 % パラホルムアルデヒドで固定し、正中矢状面においてパラフィンワックス内に包埋する。系統的に均一なランダム切片の組を作製するため、5 μm の連続切片を脳半球全体にわたって収集する。50 μm 間隔の切片の組を解析に使用する (10 ~ 14 切片 / 組)。ギ酸での抗原回復後に斑を同定し、抗 A 一次抗体 (Dako M-0872) とともにインキュベートした後、二次抗体 (Dako StreptABC 複合体 / ホースラディッシュキット) とともにインキュベートする。最終生成物を、DAB で可視化し、ルクソールファストブルーで対比染色する。Leica 顕微鏡および Hitachi KP-M1U CCD ビデオカメラとインターフェース接続させた Leica IA-3001 画像解析ソフトウェアを使用し、アミロイド斑負荷を評価する。次いで、Openlab 画像形成ソフトウェア (Improvision, Lexington, MA) を使用し、顕微鏡写真を二値画像に変換して、斑の数および斑の面積を測定する。血管由来または血管周囲のアミロイドを血管アミロイド負荷と定義し、同様に解析する。

10

20

20

30

40

#### 【0411】

血漿中および脳内 A 含量。半球脳試料を緩衝スクロース溶液中でホモジナイズした後、可溶性 A レベルのための 0.4 % ジエチルアミン / 100 mM NaCl、または全 A の単離のための冷却ギ酸のいずれかを添加する。中和後、試料を希釈し、市販のキット (BIOSOURCE International) を用いて、A 40 および A 42 について解析する。各脳半球を 3 連で解析し、平均値 ± SEM を報告する。A 種解析用の尿素ゲルを使用し、すべての画分に対してウエスタンプロット解析を行なう (Wiltfang, J.ら, J Neurochem 81, 481 - 496 (2002))。A は、6 E 10 (BIOSOURCE International) および Enhanced Chemiluminescence (Amersham) を用いて検出する。

#### 【0412】

グリオーシス定量。無作為に選択した等間隔の 5 つの矢状面の切片を、処置マウスおよび対照マウスのパラホルムアルデヒドで固定した凍結脳半球から採取する。切片を、星状細胞に対して抗ラット GFAP IgG<sub>2a</sub> (Dako; 1:50 希釀) で、および小グリアに対して抗ラット CD68 IgG<sub>2b</sub> (Dako; 1:50) で免疫標識する。Zeiss, Axioscope 2 Plus 顕微鏡に搭載された Cool snap デジタルカメラ (Photometrics, Tuscon, Arizona) を用いて、デジタル画像を取得する。Openlab 3.08 画像形成ソフトウェア (Improvision, Lexington MA) を用いて画像を解析する。

#### 【0413】

生存個体数調査：生存確率は、Kaplan-Meier 法 (Haccou, P. & Melliss, E., Statistical Analysis of Behavioural Data, 第 120 ~ 186 頁、Oxford University Press, Oxford (1995)) によって評価し、死亡の発生ごとに生存確率をコンピュータで計算し、かくして、これを、小サンプルサイズに適したものにする。Tarone-Ware 検定を用いて処置の効果を評価する。

#### 【0414】

脳内 APP の解析。マウスの半球脳試料をホモジナイズし、109,000 × g でスピ

50

ンし(20 mM Tris pH 7.4、0.25 M スクロース、1 mM EDTA および 1 mM EGTA 中)、プロテアーゼ阻害薬カクテルを 0.4% DE A (ジエチルアミン) / 100 mM NaCl と混合する。上清みを、ウエスタンプロットティング(mAb 22C11 を使用)によって APP レベルについて解析し、一方で、ペレット状物質を、mAb C1/6.1 を用いて既報 (Janus, 2000; Chishiti, M, 2001) のとおりに APP ホロタンパク質について解析する。

#### 【0415】

可溶性 A オリゴマー解析。可溶性 A オリゴマーのレベルは、抗オリゴマー特異的抗体 (Kayed, R.ら, Science 300, 486-489 (2003)) を用いたドットプロットアッセイによって測定する。簡単には、一方の半球脳由来のオリゴマーを、プロテアーゼ阻害薬カクテル (Sigma) の存在下、PBS 中で可溶化させる。78,500 × g で 1 時間 4 にて遠心分離後、上清みを解析する。タンパク質含量を、BCA タンパク質アッセイ (Pierce) によって測定する。2 μg の全タンパク質をニトロセルロース上にスポットし、10% 脱脂乳含有 TBS でブロックした後、ビオチン化オリゴマー特異的抗体とともにインキュベーションする。プロットを、ストレプトアビジン - HRP および ECL 化学発光キットとともにインキュベートする。可溶性の細線維 A 42 を陰性対照として使用し、合成オリゴマー A 42 を陽性対照として使用する (Shetty, H.U. & Holloway, H.W., Biol. Mass Spec. 23, 440-444 (1994))。オリゴマー抗体をストリッピングし、抗 A 抗体 6E10 を用いて再プロービングした後、対照試料を再同定する。

10

20

30

40

#### 【0416】

長期増強。フィールドポテンシャルを、マウス海馬の CA1 において、標準的な手順 (Survey JMら, J Neurosci Methods 28, 109-124 (1989); Stanton PK & Survey JM, Brain Res Bull. 18, 115-119 (1987)) によって記録する。年齢 P16 ~ P26 の Swiss Webster マウスをイソフルレンで麻酔する。脳を速やかに取り出し、(mM で) 248 スクロース、2 KCl、2 MgSO<sub>4</sub>、1.24 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、1 CaCl<sub>2</sub>、1 MgCl<sub>2</sub>、26 NaHCO<sub>3</sub>、10 D-グルコース (pH 7.4)、約 315 ミリオスモルを含有する氷冷酸素化スクロース - CSF 中に入れる (Moyer JR Jr & Brown TH, J Neurosci Methods 86, 35-54 (1998))。各脳半球の海馬を単離し、350 μm の冠状面の切片を作製する。この切片を、NaCl - CSF (mM で: 124 NaCl、2 KCl、2 MgSO<sub>4</sub>、1.25 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、2 CaCl<sub>2</sub>、26 NaHCO<sub>3</sub>、10 D-グルコース、pH 7.4、約 310 ミリオスモル) を入れたホールドチャンバに移し、1 時間より長く回復させる。切片は、チャンバ内に入れたら、オリゴマー A を保存するための 15 ml の ACSF を入れた閉ループで連続的に灌流する。20 分間ベースラインで安定したら、1 ml の 15 倍濃縮 7PA2 ならし培地 ± 1.25 μM の各試験化合物を灌流ループに添加する。双極性刺激電極 (World Precision Instruments Inst.) を Schaffer 側副枝内に配置し、ベースライン刺激およびテタヌスを送る。ホウケイ酸ガラス製の記録電極 (2 ~ 4 M) (ACSF を含む) を、刺激電極からほぼ 75 ~ 200 μm に設置する。刺激の強度 (典型的には、10 ~ 20 μAンプ) を、最大の 25 ~ 40 % のフィールドポテンシャル応答が得られるように設定する。試験刺激を 0.05 Hz で送る。LTP を誘導するため、4 回のテタヌス (100 Hz を 1 秒間) を 5 分間隔で送る。Axopatch 200B を用いて、フィールドポテンシャル応答を 10 倍增幅させる。データを、10 kHz でサンプリングし、2 kHz でフィルタリングする。pClamp 9.2 を用いてトレースを解析する。全応答のほぼ 10 ~ 60 % を用いて、フィールドポテンシャルの傾きを推定する。

50

#### 【0417】

シナプトフィジン定量。

シナプトフィジンの免疫組織化学的染色を、処置マウスおよび対照マウスのパラホルム

50

アルデヒド固定した3つの等間隔の矢状面の切片において行なう。切片をシナプトフィジンに対して抗シナプトフィジン Ig G (1:40; Roche, Laval, PQ) で免疫標識する。上記のようにして、デジタル画像を取得し、解析する。各切片内で、無作為に選択した面積  $100 \mu\text{m}^2$  の3つの海馬 CA1 領域で、シナプトフィジン反応性の細胞体およびボタンを計数する。結果を、 $100 \mu\text{m}^2$ あたりの反応性の細胞体およびボタンの数の平均で示す (Phinney, A.ら, Neuroscience 90, 1207-1216 (1999); Hu, L.ら, Neuroscience 121, 421-432 (2003))。

## 【0418】

## 結果

10

インビボ有効性を評価するため、scyllo-イノシトール化合物を、本明細書に開示したセクレターゼ阻害薬との組み合わせで、アルツハイマー病マウスモデル (TgCRND8) に投与する (Chishti, M. A.ら, J. Biol. Chem. 276, 21562-21570 (2001); Janus, C.ら, Nature 408, 979-982 (2000))。TgCRND8マウスおよび非トランスジェニック同腹子を、性別および年齢が適合したコホートに割り当て、次いで、これらを用いて、併用療法の有効性を試験する。マウスを、活性化合物、モック療法剤 (マンニトール) を受けるもの、または治療なしのものに無作為に割り当てる。エンドポイントは、認知機能、脳 A レベル、および神経病理とする。

## 【0419】

20

scyllo-イノシトール化合物とセクレターゼ阻害薬の組合せによって、充分確立された AD 様表現型が消失され得るか否かを評価するため、TgCRND8マウスの処置の開始を、5ヶ月齢まで遅らせた。この月齢では、TgCRND8マウスは有意な行動の欠陥を有し、大量の A ペプチドおよび斑負荷を伴う (Chishti, M. A.ら, (2001))。TgCRND8のコホートおよび非 Tg 同腹子のコホート (10マウス / コホート) を、28日間 scyllo-イノシトール化合物とセクレターゼ阻害薬で処置するか、各化合物単独で処置するか、または未処置のままにするかのいずれかとする。これらの実験で用いた化合物の投薬量および経口投与、ならびに神経化学的アッセイおよび神経病理学的アッセイは、最初の予防実験で用いたものと同じとする。

## 【0420】

30

トランスジェニックマウスにおける空間学習を、本明細書に開示した化合物で処置した、または28日間未処置とした6ヶ月齢の TgCRND8 マウス間で比較する。scyllo-イノシトール化合物とセクレターゼ阻害薬で28日間処置した6ヶ月齢の TgCRND8 マウスの動作の方が良好な行動動作となることが予測される。また、5ヶ月齢での28日間の処置過程では、1) A 40 および A 42 の脳内レベルが低下する；ならびに2) 斑の数、斑の大きさおよび斑で覆われた脳面積の割合が有意に減少することが予測される。この結果により、各化合物単独と比べて相加または相乗効果が示されることが予測される。

## 【0421】

40

化合物が脳内での A オリゴマー化を抑制するという可能性に直接取り組むため、ドットプロットタイムノアッセイ (Kayed, R.ら, Science 300, 486-489 (2003)) を用いて、処置および未処置 TgCRND8 マウスの脳内の A オリゴマーのレベルを測定する。このアッセイでは、オリゴマー A 種を選択的に同定する抗体を使用する (Kayed, R.ら, 2003)。可溶性 A オリゴマーのレベルは、scyllo-イノシトールとセクレターゼ阻害薬の組合せで処置したマウスの脳において有意に低下していることが予測される。この結果により、各化合物単独と比べて相加または相乗効果が示されることが予測される。

## 【0422】

50

化合物が A オリゴマー誘導型神経毒性を抑制するという可能性を取り組むため、その効果を、マウス海馬切片における長期相乗作用 (LTP)、およびシナップス密度 (TgC

R N D 8 マウスの脳内のシナプトフィジンの免疫反応性のレベルによって測定) の両方に  
関して調べる。海馬 L T P は、シナプス柔軟性の尺度であり、天然の細胞由来オリゴマー  
A 種によって破壊されることが示されている (Walsh, D. M. ら, Nature  
416, 535 - 539 (2002))。ラットにおいて既報のように (Walsh,  
D. M. ら, Nature 416, 535 - 539 (2002); Walsh, D. M.  
. ら, Biochem Soc Trans. 30, 552 - 557 (2002))、ヒ  
ト APP V 717 F で安定的にトランスフェクトされた CHO 細胞 (7 PA 2 細胞) のな  
らし培地中に分泌された可溶性 A オリゴマーにより、野生型マウス海馬切片において L  
T P が抑制された。しかしながら、7 PA 2 - ならし培地を scyllo - イノシトール  
化合物とセクレターゼ阻害薬で事前にインピトロ処理した場合、7 PA 2 - ならし培地単  
独または各化合物単独を有する培地と比べて、L T P の回復が増強されることが予測され  
る。切片培養物中での L T P の保護を、シナプス機能に対するインピボ効果と相關させる  
ため、シナプトフィジンの免疫反応性レベルを、処置および未処置 T g C R N D 8 マウス  
の海馬の CA 1 領域において測定する。シナプトフィジンの免疫反応性は、シナプス機能  
と相關しているシナプス密度の尺度である。シナプトフィジンのレベルは増加することが  
予測される。したがって、化合物は、この海馬 CA 1 領域において、シナプトフィジン反  
応性のボタンおよび細胞体の数を増加させることが予測される。この結果により、各化  
合物単独と比べて相加または相乗効果が示されることが予測される。

10

## 【0423】

## (実施例 2)

scyllo - イノシトール化合物とセクレターゼ阻害薬、特に、- セクレターゼ阻  
害薬は、アルツハイマー病の Alternating Lever Cyclic Ratio ラットモデルにおいて試験することができる (O'Hare, E. ら, Behavior Pharmacology, 7: 742 - 753, (1996); Richardson, R. L ら, Brain Research, 54: 1 - 10, (2002))。このモデルにより、ラット脳内へのアミロイド - オリゴマーの直接注射によって認知欠  
損が検出された。上記化合物は、認知に対して有害な影響を及ぼすことがわかっている A  
オリゴマーとともに同時に投与され得、オリゴマー誘導型認知低下に反対作用する能力が  
評価され得る。

20

## 【0424】

Alternating Lever Cyclic Ratio (ALCR) 試  
験では、2つのレバーのある実験用チャンバ内で餌強化を得るために、ラットに、まず、複  
雑なシーケンスのレバー押し要件を学習させなければならない。対象は、充分な飼料報酬  
が得られる最初のレバーを押した後、他のレバーを押すという切り替え作業を行わせること  
により、2つのレバー間で交代させなければならない。各飼料報酬変化に必要とされる  
正確な押し回数は、飼料ペレットあたり2回の応答から、二次関数  $x^2 - x$  に基づいて5  
6回まで増加させる。1回のサイクルは、このようなレバー押し要件の完全上行下行シ  
ーケンスとする (例えば、飼料報酬1回あたり2、6、12、20、30、42、56、5  
6、42、30、20、12、6 および2回押し)。毎日の各セッションの際、かかる完  
全サイクルを6回とする。対象が、レバーを押して充分な飼料報酬を得た後そのレバーに  
固執した (すなわち、交代しなかった) 場合 (固執エラー)、または対象がレバーに対する  
応答要件が完了する前にレバーを切り替えた場合 (切替えエラー)、エラーをスコアリ  
ングする。

30

## 【0425】

## 方法:

オリゴマー A : トランスフェクトチャイニーズハムスター卵巣細胞 (7 PA 2 細胞)  
から調製。この細胞はオリゴマー A を、培養培地 (CM) 中に生理学的レベルで分泌す  
る。また、A オリゴマーは、T g 2576 マウス脳からも誘導され、サイズ排除クロマ  
トグラフィーによって精製する。オリゴマー A 試料は、ウエスタンプロット解析によ  
ってキャラクタライズされる。適切な対照化合物を作製し、活性な各 A オリゴマー立体配

40

50

置について試験する。

【0426】

ラット：40匹のラットを、A L C R下で、エラー率が安定するまでおよそ3ヶ月訓練する。訓練セッションは、各週5日間実施する。

【0427】

外科処置：訓練後、すべてのラットに、単一の28g a. カニューレを入れる。これは頭蓋骨に永続的に固定し、側脳室（左と右を等しく分ける）まで入れる。ラットを外科処置から5日間回復させる。

【0428】

試験：化合物を、認知機能を破壊することがわかっているAオリゴマーに対して試験する。2つの一般的な手順を組み込む。

【0429】

1. 試験化合物をAオリゴマーを含む注入物媒体とともにインキュベートした後、その影響をA L C Rにおいて評価する。適切な対照注射物は、インキュベートしていない（未処理）Aオリゴマー、ならびにI C V注射化合物を含む。

【0430】

2. ラットは、A L C R下で認知機能に影響を及ぼすことがわかったAオリゴマー調製物のI C V注射の試験前の少なくとも3日間、化合物を飲用水に投与して処置する。

【0431】

A L C R下での動作を、以下の試験条件下で評価する。

【0432】

1. I C Vで、7 P A 2 C M 単独

2. I C Vで、両方の試験化合物単独

3. I C Vで、各試験化合物単独

4. I C Vで、両方の試験化合物とともにエキソビボインキュベートした7 P A 2 C M

5. I C Vで、各試験化合物単独とともにエキソビボインキュベートした7 P A 2 C M

6. I C Vで、P O試験化合物で処理した3日後の7 P A 2 C M

陰性対照としてのP O試験化合物でさらに3日間処理する。

【0433】

エラー率解析：試験化合物でのすべてのエラー率を、ベースラインエラー率（注射前に少なくとも3日間の非処置間からなる）と比較する。これは、エラー率の変化の最大検出力がもたらされる対象設計内の反復測定値である。

【0434】

組織学検査：試験終了時、20例のラット脳を保管する。その他の20例の脳を、炎症、グリオーシスおよびカニューレ留置について、組織学的に評価する。これらの20匹の動物由来の灌流固定脳をホルマリン中でドロップ固定し、脳の右半球と左半球を別々に処理する。ヘマトキシリンとエオシンで染色した連続切片を使用し、カニューレ留置を評価する。これらの同じ側の半球脳を、標準的なヘマトキシリン／エオシン染色ならびにグリオーシスの特異的マーカー（必要に応じて）を用いて、炎症（好中球／リンパ球／マクロファージ）、グリオーシス（小グリアおよび星状細胞）ならびにニューロン減少について評価する。

【0435】

反対側の脳半球は、共焦点免疫組織化学的蛍光顕微鏡写真（G F A P、N e u - N、D A P I、ヨウ化プロピジウム）のためにホルマリン中に保存し、炎症性変化は、H & E解析時に有意とみなすべきである。

【0436】

10

20

30

40

【表1 - 1】

**表1**  
 **$\beta$ -セクレターゼ阻害薬**

特許出願番号	化合物	
米国特許第5,981,168号 1999年11月9日発行	本公開公報に記載の化合物、特に、移動性イオノフォア、例えば、カルボニルシアニドp-(トリフルオロメトキシ)フェニルヒドラゾンインなど、より具体的には、第4~8欄および第15~22欄に開示した化合物	10
US 2002/0143177 A1 公開日 2002年10月3日	本公開公報に記載の化合物、特に、式IまたはIIの二置換アミン、特に、第3~40頁、第46~63頁および第68~107頁に開示した化合物	
US 2002/0128255 A1 2002年9月12日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第3~38頁および第43~265頁に開示した化合物	
US 2002/0115616 A1 2002年8月22日公開	本公開公報に記載の化合物	
US 2002/0019403 A1 2002年2月14日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第1~44頁および第48~128頁に開示した化合物	
WO 00/77030 A1 2000年12月21日公開	本公開公報に記載の化合物、特に第4~6頁、第9~37頁および第45~61頁に開示した化合物	20
WO 01/70672 A2 2001年9月27日公開 US 6737420 2004年5月18日発行	本公開公報に記載の化合物、特に、第4~119頁、第137~178頁および第189~234頁に記載した化合物	
WO 01/34639 A2 2001年5月17日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第4~5頁、第7~35頁および第52~56頁に開示した化合物	
WO 01/34571 A1 2001年5月17日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第4~6頁、第8~43頁および第60~66頁に開示した化合物	30
WO 02/100856 A1 2002年12月19日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第4~25頁、第34~53頁、第79~108頁および第118~160頁に開示した化合物	
WO 02/100820 A1 2002年12月19日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第4~99頁および第122~199頁に開示した化合物	
WO 02/100818 A2 2002年12月19日公開 US6906104 2005年6月14日発行	本公開公報に記載の化合物、特に、第4~36頁、第46~52頁、第77~155頁および第164~205頁に開示した化合物	
WO 02/98849 A2 2003年11月13日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第5~142頁、第164~182頁および第201~353頁に開示した化合物	40
WO 02/100399 A1 2002年12月19日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第4~25頁、第35~53頁および第78~169頁に開示した化合物	

【0437】

【表1-2】

WO 02/94985 A2 2002年11月28日公開	本公開公報に記載の化合物	
WO 02/94768 A2 2002年11月28日公開 US6960664 2005年11月1日 Pharmacia & UpJohn Company	本公開公報に記載のアザヒドロキシル化エチルアミン化合物、特に、第4～36頁、第44～107頁、第124～206頁および第223～287頁に開示した化合物	10
WO 02/88101 A2 2002年11月7日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第4～7頁、第18～21頁、第32～88頁および第98～200頁に開示した化合物	
WO 02/48150 A2 2002年1月20日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第6～37頁、第48～50頁、第65～70頁および第89～128頁に開示した化合物	
WO 02/02520 A2 2002年1月10日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第8～98頁、第115～118頁、第122～158頁および第166～284頁に開示した化合物	
WO 02/02518 A2 2002年1月10日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第8～99頁、第115～118頁、第122～158頁および166～284頁に開示した化合物	20
WO 02/02512 A2 2002年1月10日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第8～96頁、第111～339頁および第347～649頁に開示した化合物	
WO 02/02506 A2 2002年1月10日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第7～84頁、第100～103頁、第106～113頁および第122～433頁に開示した化合物	
WO 02/02505 A2 2002年1月10日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第5～28頁、第29～61頁、第77～80頁、第83～92頁および第100～135頁に開示した化合物	
WO 03/6453 A1 2003年1月23日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第4～39頁、第47～55頁および第82～179頁に開示した化合物	30
WO 03/6021 A1 2003年1月23日公開 US6864290 2005年3月8日発行	本公開公報に記載の化合物、特に、第4～38頁、第74～92頁および第102～130頁に開示した $\alpha$ -ヒドロキシアミドスタチン誘導体化合物	
WO 03/6013 A1 2003年1月23日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第4～30頁、第38～45頁、第70～134頁および第143～170頁に開示した化合物	
WO 03/2122 A1 2003年1月9日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、第4～24頁および第59～87頁に開示した化合物	40
GB 2 385 124 2003年8月13日公開 Hoffman La-Roche	本公開公報に記載の化合物	
GB 2 389 113 2004年2月4日公開	本公開公報に記載の化合物	

【0438】

【表1-3】

WO 2004/062652 2004年7月29日公開 Pfizer	本公開公報に記載の化合物	
U.S. 2002-115616 2002年8月22日公開 Takeda	本公開公報に記載の化合物	
WO 01/87293 2001年11月22日公開 Takeda	本公開公報に記載の化合物	
WO 03/057165 2003年7月17日公開	本公開公報に記載の化合物	10
WO 2004/052348 2004年6月24日公開	本公開公報に記載のβ-セクレターゼ阻害薬化合物	
US6962934 2005年11月8日発行 WO 03057721 2004年3月25日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した置換アミノカルボキサミド	
WO05103043A1 2005年11月3日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した2, 4, 6置換ピリジル誘導体	
WO05103020A1 2005年11月3日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した1, 3, 5-置換フェニル誘導体	20
WO03059346A1 2003年7月24日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した置換フェニル誘導体	
WO03039454A2 2003年5月15日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したペプチド化合物	
WO05097767A1 2003年10月20日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した2-アミノチアゾール誘導体	
WO05095326A3 2005年10月13日公開 Elan/Pharmacia & Upjohn	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した2-アミノ-および2-チオ置換1, 3-ジアミノプロパン	30
WO0187293A1 2001年11月22日公開 Takeda Pharmaceuticals	本公開公報に記載の化合物	
WO05075632A3 2005年8月18日公開 Cellzome AG	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したcATP7A-相互作用性分子	
WO05074980A1 2005年8月18日公開 Cellzome AG	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したGPR49-相互作用性分子	
WO05074971A1 2005年8月18日公開 Cellzome AG	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したCGI-13-相互作用性分子	40

【0439】

【表1-4】

US20050182138A1 2005年8月18日公開 US 6854240 2005年3月8日発行 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したβ-セクレターゼのジペプチド阻害薬	
US6627739 2003年9月30日発行	本公開公報に記載の化合物	
WO05051914C1 2005年8月11日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したベンジル／ピリジルエーテルおよびアミノ誘導体	10
WO05065195A2 2005年7月21日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したフェニルアミドおよびピリジルアミド誘導体	
WO04050609C1 2005年7月21日公開 Elan/Pharmacia & Upjohn	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した置換尿素およびカルバメート誘導体	
WO05063796A1 2005年7月14日公開	本公開公報に記載の化合物	
WO04013098A1 2004年2月12日公開 BMS	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したN-置換-2-オキソ-3置換アミノピロリジン誘導体	20
WO05058857A1 2005年6月30日公開 Hoffman La Roche	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したテトロン酸およびテトラミン酸(tetramic)	
WO05051914A1 2005年6月9日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したベンジル／ピリジルエーテルおよびアミノ誘導体	
WO05044830A1 2005年5月19日公開 Hoffman La Roche	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したホスフィン酸誘導体	
WO05032471A3 2005年4月14日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したベンジルエーテルおよびベンジルアミノ誘導体	30
WO05030709A1 2005年4月7日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したスルホニアミド誘導体	
WO05018545A3 2005年3月3日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した3-アザトリシクロ-イコサ-ヘキサエン誘導体	
WO04094384A3 2004年11月4日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したベンズアミド-2-ヒドロキシ-3-ジアミノアルカン誘導体	
WO03030886A3 2003年4月17日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したアリルアミド	40
WO05004803A3 2005年1月20日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したフェニルカルボキシレート化合物	

【0440】

【表1-5】

WO05004802A3 2005年1月20日公開 The Genetics Company Inc	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したN-アルキルフェニルカルボキサミド	10
WO03020370A1 2003年3月13日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したオキソ-およびヒドロキシ置換炭化水素のキナルドイルーアミン誘導体	
WO03059346A1 2004年7月23日公開 The Genetics Company Inc	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した置換フェニル誘導体	
WO03040096A3 2003年5月15日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したN,N'-置換-1,3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパン誘導体	
WO04029019 2005年9月15日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した置換アミノアルコール	
WO04094413A1 2004年11月4日公開 Elan/Pharmacia & Upjohn	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したフェナシル-2-ヒドロキシー-3-ジアミノアルカン誘導体	
WO03103653C1 2004年4月29日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したアリールアルカン酸アミド	20
WO04029019A3 2004年4月8日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した置換アミノアルコール	
WO04024081A3 2004年3月25日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したアセチル-2-ヒドロキシー-1,3-ジアミノアルカン	
WO04094384A2 2004年11月4日公開 Elan/Pharmacia & Upjohn	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したベンズアミド-2-ヒドロキシー-3-ジアミノアルカン誘導体	30
WO04022523A2 2004年3月18日公開 Elan/Pharmacia & Upjohn	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した1,3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパン誘導体	
WO04002478A1 2004年1月8日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したベンゼン-1-イミダゾール誘導体	
WO03103653A1 2003年12月18日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したアリールアルカン酸アミド	
WO03103652A1 2003年12月18日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した芳香族置換ω-アミノ-アルカン酸アミドまたはジアミド	40
WO03050073A1 2003年6月19日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した置換ヒドロキシエチルアミン	

【0441】

【表1-6】

WO03047576A1 2003年6月12日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した複素環含有ペプチド同配体	
WO03045378A1 2003年6月5日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したアミノ酸誘導体	
WO03043987A3 2003年5月30日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した3, 4-二置換、3, 5-二置換および3, 4, 5置換ピペリジンおよびピペラジン	10
WO03037325A1 2003年5月8日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したヒドロキシ置換アミド化合物	
WO03030886A3 2003年4月17日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したアリルアミド	
WO03029169A3 2003年4月10日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したヒドロキシプロピルアミン化合物	
WO03027068A3 2003年4月3日公開 Elan	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した置換アミン	20
WO03000261A1 2003年1月3日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したビシクロ化合物	
WO02100410A1 2002年12月19日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したアミド化合物	
WO02076440A2 2002年10月3日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、開示した3, 4-二置換ピペリジニル化合物	
WO0077030A1 2004年12月21日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したスタチン由来テトラペプチド化合物	
US6627739 2003年9月30日発行	本公開公報に記載の化合物	
WO05004802 2005年1月20日公開 Merck	N-アルキルフェニルカルボキサミド	30
WO2007019080 2007年2月15日公開 Merck	三環系β-セクレターゼ阻害薬	
WO2007011833 2007年1月25日公開 Merck	スピロピペリジンβ-セクレターゼ阻害薬	
WO2007021793 2007年2月22日公開 Bristol Myers Squibb	大環状ジアミノプロパン	
WO2007002220 2007年1月4日公開 Bristol Myers Squibb	アミノアセトアミドアシルグアニジン	40
US 20070265331 2007年11月15日公開 Bristol Myers Squibb	γ-ラクタム	

【0442】

【表1-7】

WO06088705 2006年8月24日公開 Wyeth	ターフェニルグアニジン
US20070254958 2007年11月1日公開 Merck	フェニルカルボキサミド
WO05103020 2005年11月3日公開 Merck	1, 3, 5-置換フェニル誘導体
US20070259898 2007年11月8日公開	2-アミノ-3, 4-ジヒドロピリド [3, 4, D] ピリミジン誘導体

10

【0443】

【表2-1】

表2

 $\gamma$ -セクレターゼ阻害薬

特許/出願番号	化合物	
WO05008250A1 2005年1月27日公開 Angiogenetics Sweden AB	本公開公報に記載の化合物、特に、N—[N—(3, 5-ジフルオロフェナセチル- $\text{L}$ -アラニル)]—S—フェニルグリシン- $t$ -ブチルエステルまたはDAPTおよび類似体	10
WO05097768A2 2005年10月20日公開 Schering Corporation	本公開公報に記載の化合物、特に、新たなスルホンアミド誘導体は $\gamma$ -セクレターゼ阻害薬である	
WO 00/50391 2000年8月13日公開 Schering Corporation	本公開公報に記載の化合物	
WO05028440A1 2005年3月31日公開： US20050085506A1 2005年4月21日公開： US20040171614 2004年9月2日公開： Schering Corporation	本公開公報に記載の化合物、特に、1-スルホニルアザ環状の化合物	20
WO04101562A3 2004年11月25日公開： Schering Corporation	本公開公報に記載の化合物、特に、橋状N-アリールスルホニルペリジン誘導体	
WO04013090A1 2004年2月12日公開： Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、シクロヘキサン誘導体	
WO03066592A1 2003年8月14日公開： US20040229902A1 2004年11月18日公開： US20040048848A1 2004年3月11日公開： Schering	本公開公報に記載の化合物	30
US6756511 2004年6月29日発行： US20030114387A1 2003年6月19日公開 WO0153255A1 2001年7月26日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、カルバミン酸エステル誘導体化合物、より具体的には、EP-A-337714に記載のプロテアーゼ阻害薬に関するもの	
US6683091 2004年1月27日発行： WO03014075A2 2003年2月20日公開 Schering	本公開公報に記載の化合物、特に、スルホンアミド	40

【0444】

【表2-2】

WO03013527A1 2003年2月20日公開： US20030216380A1 2003年11月20日公開 Schering	本公開公報に記載の化合物、特に、アリールスルホンアミド誘導体
WO05030731A1 2005年4月7日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、スルホンアミド、スルファメートおよびスルファミド誘導体
WO05040126A1 2005年5月6日公開 Hoffman La-Roche	本公開公報に記載の化合物、特に、カルバミン酸アルキルエステル化合物
WO 01/70677 2001年9月27日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、スルホンアミド置換橋状ビシクロアルキル誘導体
WO 02/36555 2002年5月10日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、スルファミド置換橋状ビシクロアルキル誘導体
WO05030731A1 2005年4月7日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、スルホンアミド、スルファメートおよびスルファミド誘導体
WO05016876A2 2005年2月4日公開 Schering	本公開公報に記載の化合物、特に、ベンズアミド置換基を有する環状のアミンBACE-1阻害薬
WO05014553A1 2005年2月17日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、橋状ビシクロアルキルスルホンアミドおよびスルファミド誘導体
US20050143369A1 2005年6月30日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、置換(1R, 1S)-トリシクロ(8.2.1.0 <sup>2,3</sup> , 8 <sup>4</sup> )トリデカ-3(8), 4, 6-トリエン誘導体
US20050119227A1 2005年6月2日公開 Schering	本公開公報に記載の化合物、特に、ベンズアミド置換基を有する環状のアミンBACE-1阻害薬
US20050075320A1 2005年4月7日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、新たなシクロヘキシルスルホンアミド化合物
US6890956 2005年5月10日発行 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、シクロヘキシルスルホン
WO04069826A1 2004年8月19日公開 Hoffman La-Roche	本公開公報に記載の化合物、特に、マロンアミド誘導体
WO04101538A1 2004年11月25日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、環状のスルホンアミド

10

20

30

40

【0445】

【表2-3】

WO04100958A1 2004年11月25日公開 Hoffman La-Roche	本公開公報に記載の化合物、特に、1',4-ベンゾオキサゼピン-5-カルボキサミド誘導体	
WO04089911A1 2004年10月21日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、ピラゾール誘導体	10
WO04031139A1 2004年4月15日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、シクロヘキシルスルホン	
WO04031137A1 2004年4月15日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、シクロヘキシルスルホン	
WO03091278A1 2003年11月6日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、ペプチドベースの $\gamma$ -セクレターゼ阻害薬	
US20030100512A1 2003年5月29日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、既知化合物のジアステレオ異性体	
US20030055005A1 2003年3月20日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、尿素誘導体	
WO0236555A1 2002年5月10日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、スルファミド	20
US6448229 2002年9月10日発行	本公開公報に記載の化合物、特に、アミド化合物	
WO0177144A1 2001年10月18日公開 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、開示したペプチド化合物	
WO0166564A3 2001年9月13日 Merck	本公開公報に記載の化合物、特に、尿素誘導体	
US6737420 2004年5月18日発行	本公開公報に記載の化合物	30
WO05009344A2 2005年2月3日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、アシル化アミノ酸アミジルピラゾール誘導体	
WO03094854A3 2003年11月20日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、スクシノイルアミノピラゾール化合物	
WO03064396A1 2003年8月7日公開	本公開公報に記載の化合物、特に、ヒドロキシアルカノイルアミノピラゾール化合物	
US 7282513 2007年10月16日発行 Merck	ヘテロアリール置換スピロ環状スルファン	40

本明細書に記載の具体的な実施形態は本発明の一態様の單なる例示にすぎず、任意の機能的に等価な実施形態が本発明の範囲に含まれることを意図するため、本発明は、かかる実施形態の範囲に限定されない。実際、本明細書に図示および記載したものに加えて、本発明の種々の変形例が、前述の説明および添付の図面から当業者に自明となろう。かかる変形例は、添付の特許請求の範囲に含まれるものとする。

## 【0446】

本明細書に挙げたすべての刊行物、特許および特許出願は、引用によりその全体が組み込まれる個の各刊行物、特許または特許出願が、あたかも具体的に個に示されているのと同程度に本明細書にその全体が組み込まれる。本明細書に挙げたすべての刊行物、特許お

より特許出願は、そこに報告された方法論などが、本発明の状況において使用され得ることを記載および開示する目的のために、引用により本明細書に組み込まれる。これらはいずれも、本発明が、かかる開示に先願発明によって先行しないというは認と解釈されるべきでない。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2007/002118															
<p><b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b></p> <p>IPC: <b>A61K 45/06</b> (2006.01), <b>A61K 31/047</b> (2006.01), <b>A61P 25/28</b> (2006.01), <b>C07C 35/14</b> (2006.01),  <b>C07C 35/16</b> (2006.01), <b>C12N 9/64</b> (2006.01) <b>C12N 9/99</b> (2006.01)</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																	
<p><b>B. FIELDS SEARCHED</b></p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</p> <p>A61K 45/06 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)</p>																	
<p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p>																	
<p>Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)</p> <p>Canadian Patent Database (*), Delphion (*), PubMed (*), Google Scholar (*), Scopus (*)</p> <p>(*: cyclohexanehexol, cyclohexane polyalcohol, *inositol, secretase, Alzheimer, neurodegenerative, amyloid)</p>																	
<p><b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CA 2,516,563 (J. McLARIN) 10 September 2004 (10-09-2004) see entire document; and particularly page 17, line 13 - page 18, line 2</td> <td>1-10, 12-23</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CA 2,558,423 (J. McLARIN) 26 May 2006 (26-05-2006) see entire document; and particularly page 11, lines 11-17; page 13, lines 16-20; page 26, line 9 - page 27, line 4</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2005/0171112 A1 (L SCHULZ et al.) 4 August 2005 (04-08-2005) see abstract</td> <td>1-10, 12-23</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>A.K. GHOSH et al.: "E-Secretase as a therapeutic target for inhibitor drugs." CURR MEDIC CHEM, vol 9, 2002, pages 1135-1144. see entire document</td> <td>1-10, 12-23</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	CA 2,516,563 (J. McLARIN) 10 September 2004 (10-09-2004) see entire document; and particularly page 17, line 13 - page 18, line 2	1-10, 12-23	X	CA 2,558,423 (J. McLARIN) 26 May 2006 (26-05-2006) see entire document; and particularly page 11, lines 11-17; page 13, lines 16-20; page 26, line 9 - page 27, line 4	1-23	Y	US 2005/0171112 A1 (L SCHULZ et al.) 4 August 2005 (04-08-2005) see abstract	1-10, 12-23	Y	A.K. GHOSH et al.: "E-Secretase as a therapeutic target for inhibitor drugs." CURR MEDIC CHEM, vol 9, 2002, pages 1135-1144. see entire document	1-10, 12-23
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	CA 2,516,563 (J. McLARIN) 10 September 2004 (10-09-2004) see entire document; and particularly page 17, line 13 - page 18, line 2	1-10, 12-23															
X	CA 2,558,423 (J. McLARIN) 26 May 2006 (26-05-2006) see entire document; and particularly page 11, lines 11-17; page 13, lines 16-20; page 26, line 9 - page 27, line 4	1-23															
Y	US 2005/0171112 A1 (L SCHULZ et al.) 4 August 2005 (04-08-2005) see abstract	1-10, 12-23															
Y	A.K. GHOSH et al.: "E-Secretase as a therapeutic target for inhibitor drugs." CURR MEDIC CHEM, vol 9, 2002, pages 1135-1144. see entire document	1-10, 12-23															
<p>[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.</p>																	
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>																	
<p>Date of the actual completion of the international search</p> <p>14 January 2008 (14-10-2008)</p>		<p>Date of mailing of the international search report</p> <p>07 March 2008 (07-03-2008)</p>															
<p>Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476</p>		<p>Authorized officer</p> <p>Denis Bélanger 819- 934-6742</p>															

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>	International application No. PCT/CA2007/002118
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)</b>	
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claim Nos. : 13-21 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :  Although claims 13-21 are directed to a method of treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition therein.</li> <li>2. <input checked="" type="checkbox"/> Claim Nos. : 1, 3-5, 11 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically :  Claims 1 and 3-5 relate to many different compounds not adequately supported, due to the definition of groups R1-R6 of Formula (I). These compounds fall outside the scope of cyclohexanehexol and render a meaningful search impossible. Consequently, the search has been established for the parts of the application which appear to be clear and supported under PCT Articles 5 and 6, namely the examples within the disclosure for which the R1-R6 are hydroxyl groups. Claim 11 has also been the object of a limited search, because the subject-matter is not adequately supported.</li> <li>3. <input type="checkbox"/> Claim Nos. : because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</li> </ol>	
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows :</p> <p>Group A : claims 1-10, 12-23, are directed to a pharmaceutical composition comprising at least one cyclohexanehexol and at least one secretase inhibitor, and use and method thereof.</p> <p>Group B : claim 11, is directed to a conjugate comprising a cyclohexanehexol linked to a secretase inhibitor.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</li> <li>2. <input checked="" type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</li> <li>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos. :</li> <li>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos. :</li> </ol> <p><b>Remark on Protest</b> <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.  <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.  <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. PCT/CA2007/002118
----------------------------------------------------

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	M. ASAI et al.: "The novel beta-secretase inhibitor KMI-429 reduces amyloid beta peptide production in amyloid precursor protein transgenic and wild-type mice." J NEUROCHEM, vol 96, no 2, January 2006, pages 533-540. see abstract	1-10, 12-23
A	WO 2006/047544 (G.M. PASINETTI) 4 May 2006 (04-05-2006) see entire document	1-23
A	J. McLARIN et al.: "Cyclohexanehexol inhibitors of A $\beta$ aggregation prevent and reverse Alzheimer phenotype in a mouse model." NATURE MEDICINE, vol 12, 2006, pages 801-808. see entire document	1-23
P, X	CA 2,579,188 (J. McLARIN) 17 August 2007 (17-08-2007) see entire document; and particularly page 32, line 4 - page 33, line 2	1-23
P, X	WO 2007/101353 (J. McLARIN et al.) 13 September 2007 (13-09-2007) see entire document; and particularly page 83, line 27 - page 84, line 12	1-23
P, X	WO 2007/119108 (A. CRUZ et al.) 25 October 2007 (25-10-2007) see entire document; and particularly page 70, lines 26-29	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members				International application No. PCT/CA2007/002118
Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date	
CA2516563	10-09-2004	AU2004216544 A1 BRPI0407910 A CN1780613 A EP1608350 A1 JP2006522740 T US2004204387 A1 US2007078099 A1 WO2004075882 A1	10-09-2004 14-02-2006 31-05-2006 28-12-2005 05-10-2006 14-10-2004 05-04-2007 10-09-2004	
CA2588423	26-05-2006	AU2005306531 A1 EP1824496 A1 US2006189582 A1 WO2006053428 A1	26-05-2006 29-08-2007 24-08-2006 26-05-2006	
US2005171112	04-08-2005	AU2004290499 A1 CA2544573 A1 EP1680120 A2 EP1824846 A2 JP2007509898 T US2005137142 A1 US2006100253 A1 WO2005049027 A2 WO2006058720 A2	02-06-2005 02-06-2005 19-07-2006 29-08-2007 19-04-2007 23-06-2005 11-05-2006 02-06-2005 08-06-2006	
WO2006047544	04-05-2006	US2006111450 A1	25-05-2006	
CA2579188	17-08-2007	US2007197452 A1	23-08-2007	
WO2007101353	13-09-2007	NONE		
WO20071119108	25-10-2007	US2007111970 A1 WO2007041855 A1	17-05-2007 19-04-2007	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
		A 6 1 P 25/08

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

(72)発明者 クルス , アントニオ

カナダ国 エム 5 ピー 2 ティー 5 オンタリオ , トロント , ダンロー ロード 8 9

F ターム(参考) 4C084 AA20 NA05 NA14 NA15 ZA02 ZA06 ZA15 ZA16 ZA22 ZB21

ZC02 ZC20

4C206 AA01 AA02 CA09 KA01 MA02 MA04 NA05 NA14 NA15 ZA02

ZA06 ZA15 ZA16 ZA22 ZB21 ZC02 ZC20