

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6884800号
(P6884800)

(45) 発行日 令和3年6月9日 (2021. 6. 9)

(24) 登録日 令和3年5月14日 (2021. 5. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 271/24 (2006. 01)

C O 7 C 271/24 C S P

C O 7 C 269/06 (2006. 01)

C O 7 C 269/06

A 6 1 K 31/27 (2006. 01)

A 6 1 K 31/27

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

請求項の数 20 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-558278 (P2018-558278)
 (86) (22) 出願日 平成29年5月5日 (2017. 5. 5)
 (65) 公表番号 特表2019-521958 (P2019-521958A)
 (43) 公表日 令和1年8月8日 (2019. 8. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2017/083129
 (87) 国際公開番号 W02017/193870
 (87) 国際公開日 平成29年11月16日 (2017. 11. 16)
 審査請求日 令和2年3月23日 (2020. 3. 23)
 (31) 優先権主張番号 201610300245.5
 (32) 優先日 平成28年5月7日 (2016. 5. 7)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 515014990
 サンシャイン・レイク・ファーマ・カンパ
 ニー・リミテッド
 SUNSHINE LAKE PHARM
 A CO., LTD.
 中華人民共和国、523000 カントン
 、ドングアン、ソンシャン・レイク、ノー
 ザン・インダストリアル・エリア (番地な
 し)
 Northern Industrial
 Area, Songshan Lake
 , Dongguan, Guangdong
 523000, China

(74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦

最終頁に続く

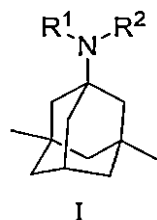
(54) 【発明の名称】 メマンチン化合物及びその調整並びにその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



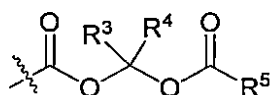
の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、
 溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩。

式中、

R¹ は、H、アミノ保護基、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘ
 テロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、

R² は、

【化 2】



であり、

R^3 及び R^4 は、各々独立に、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はアリールであり、及び

R^5 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、

10

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールの各々は、各々独立に、ハロ、CN、 N_3 、 NO_2 、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アルキルアシル、アルケニルアシル、アルキルチオ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、メルカプトアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアシルアルキル、アルケニルアシルアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

20

【請求項 2】

R^1 は、H、アミノ保護基、又はハロ、CN、 N_3 、 NO_2 、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル及び C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^3 及び R^4 は、各々独立に、H又は C_{1-9} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^5 は、 C_{1-30} アルキル、 C_{2-30} アルケニル、 C_{2-30} アルキニル、 C_{6-14} アリール又は C_{1-9} ヘテロアリールであり、ここで、 C_{1-30} アルキル、 C_{2-30} アルケニル、 C_{2-30} アルキニル、 C_{6-14} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロ、CN、 N_3 、 NO_2 、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-30} アルキルアミノ、 C_{1-30} ジアルキルアミノ、 C_{1-30} アルコキシ、 C_{1-30} アルキルアシル、 C_{2-30} アルケニルアシル、 C_{1-30} アルキルチオ、 C_{6-14} アリール及び C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 5】

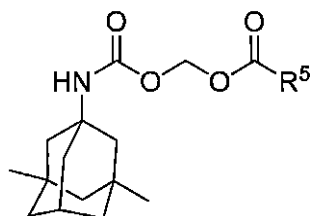
R^5 は、ナフチルメチル、フェニル、ベンジル、メチル、プロピル、イソプロピル、オクチル、ウンデシル、トリデシル、ペンタデシル又はヘプタデシルである、請求項 4 に記載の化合物。

40

【請求項 6】

式 (I a)

【化 3】



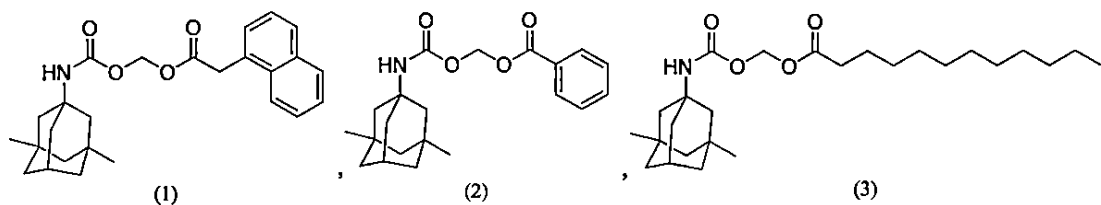
Ia

によって表さる請求項 1 に記載の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩。 10

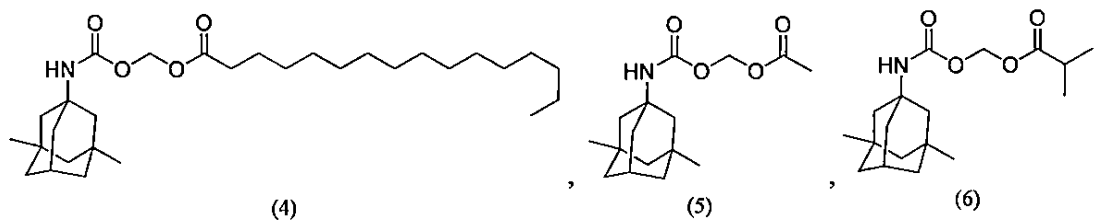
式中、 R^5 は、 C_{1-30} アルキル、 C_{6-10} アリール又は C_{6-10} アリールで置換された C_{1-30} アルキルである。

【請求項 7】

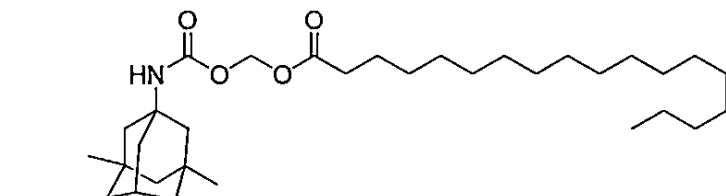
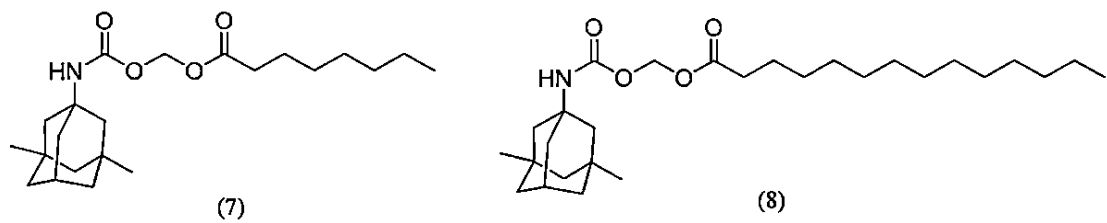
【化 4】



20



30



40

及び

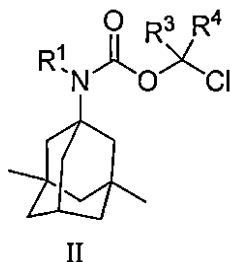
(9)

からなる群から選択される化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8】

式 (I I)

【化 5】



の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、
溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩。

10

式中、

R^1 は、H、アミノ保護基、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール又は C_{1-9} ヘテロアリールであり、及び

R^3 及び R^4 は、独立に、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{6-10} アリールであり、

ここで、 R^1 、 R^3 及び R^4 の C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び C_{1-9} ヘテロアリールの各々は、各々独立に、ハロ、CN、 N_3 、 NO_2 、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルアシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} ハロアルケニル、 C_{2-6} ハロアルキニル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} メルカプトアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルアシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

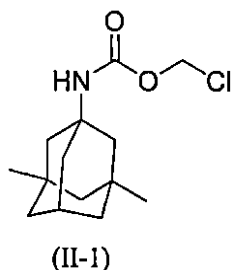
20

【請求項 9】

式 (II-1) :

30

【化 6】



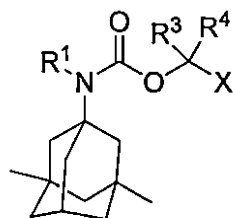
で表される、請求項 8 に記載の化合物。

40

【請求項 10】

請求項 1 の式 (I) の化合物を調製するプロセスであって、
式 (II) :

【化 7】



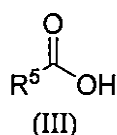
(II)

(式中、X は、ハロゲンである)

の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、若しくは薬学的に許容され得る塩を、

式 (III) :

【化 8】



(III)

の化合物又はその塩と、塩基の存在下で接触させることを含むプロセス。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 9 の何れか 1 項に記載の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩、並びに薬学的に許容され得る賦形剤又は担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

コリンエステラーゼ阻害剤を更に含む請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記コリンエステラーゼ阻害剤は、タクリン、ドネペジル、フペルジン A、ガランタミン、リバスチグミン、又はその組み合わせである請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

懸濁物である、請求項 1 1 ~ 1 3 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記化合物、或いは立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物は、前記懸濁物中にナノ結晶又はマイクロ結晶の形態で存在する、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

神経変性疾患の症状を予防し、治療し、又は改善することを必要とするヒトにおける神経変性疾患の症状を予防し、治療し、又は改善するための方法において使用するための、請求項 1 1 ~ 1 5 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記方法は、前記医薬組成物を前記ヒトに投与することを含む、医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記神経変性疾患は、N - メチル - D - アスパラギン酸 (NMDA) 受容体によって媒介される、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記神経変性疾患は、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、萎縮性脊髄炎、AIDS 認知症、血管性認知症又はその組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記ヒトはアルツハイマー病の中程度から重度までの痴呆に罹患している請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

糖尿病の症状を予防し、治療し、又は改善することを必要とするヒトにおける糖尿病の症状を予防し、治療し、又は改善するための方法において使用するための、請求項 11 ~ 15 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記方法は、前記医薬組成物を前記ヒトに投与することを含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景】

【0001】

多くの神経変性疾患は、神経変性プロセスの結果として生じる。神経変性は、ニューロンの死を含む、ニューロンの構造又は機能の進行性の消失である。神経変性疾患は、ほと

10

んど治癒せず、ニューロン細胞の進行性変性及び / 又は死をもたらす。

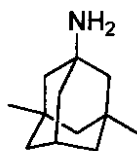
【0002】

メマンチンは、N - メチル - D - アスパラギン酸 (NMDA) 受容体アンタゴニストであり、それは、脳細胞の NMDA 受容体に結合すること及び神経伝達物質であるグルタミン酸の活性を阻害することによって、特定の種類の脳の活動を低下させる。メマンチンは、中度から重度のアルツハイマー病及びレビー小体型認知症に治療効果を有することが示されている。また、メマンチンが種々の糖尿病性疾患又は疾病の治療において効能を有することも実証されている。メマンチンの構造は、以下に示すとおりである。

【0003】

【化 1】

20



メマンチン

【0004】

しかしながら、メマンチンは、その治療的使用を制限する特定の物理的及び化学的特性を有する。例えば、メマンチンは、かなり高い水溶性を有し、これは製剤化に課題を与えている。加えて、メマンチンの使用は、混乱、めまい、眠気、頭痛、不眠症、興奮、及び

30

幻覚のような副作用を伴う。

【発明の概要】

【0005】

本開示は、マイクロ結晶又はナノ結晶懸濁物への製剤化を可能にする、低下した溶解性を有するメマンチン誘導体を提供する。より低い溶解性により、これらの誘導体は、結晶の表面上に拡散層を形成することができ、したがって、薬剤の放出を制御することができ、それはメマンチンに伴う多くの副作用を低減又は回避するのに役立つ。

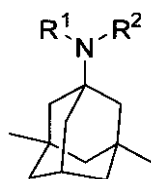
【0006】

1 つの実施形態において、本開示は、式 (I) :

【0007】

40

【化 2】



I

【0008】

の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、

50

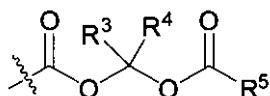
溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩を提供し、
式中、

R^1 は、H、アミノ保護基、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、

R^2 は、

【0009】

【化3】



10

【0010】

であり、

R^3 及び R^4 は、各々独立に、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はアリールであり、及び

R^5 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールの各々は、各々独立に、ハロ、CN、 N_3 、 NO_2 、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アルキルアシル、アルケニルアシル、アルキルチオ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、メルカプトアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアシルアルキル、アルケニルアシルアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

20

【0011】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、H、アミノ保護基、又はハロ、CN、 N_3 、 NO_2 、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{2-10} ヘテロシクリル及び C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。幾つかの実施形態において、 R^3 及び R^4 は、各々独立に、H又は C_{1-9} アルキルである。

30

【0012】

幾つかの実施形態において、 R^5 は、 C_{1-30} アルキル、 C_{2-30} アルケニル、 C_{2-30} アルキニル、 C_{6-14} アリール又は C_{1-9} ヘテロアリールであり、ここで、 C_{1-30} アルキル、 C_{2-30} アルケニル、 C_{2-30} アルキニル、 C_{6-14} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリールは、ハロ、CN、 N_3 、 NO_2 、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-30} アルキルアミノ、 C_{1-30} ジアルキルアミノ、 C_{1-30} アルコキシ、 C_{1-30} アルキルアシル、 C_{2-30} アルケニルアシル、 C_{1-30} アルキルチオ、 C_{6-14} アリール及び C_{1-9} ヘテロアリールから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。幾つかの実施形態において、 R^5 は、ナフチルメチル、フェニル、ベンジル、メチル、プロピル、イソプロピル、オクチル、ヘンデシル、トリデシル、ペンタデシル又はヘプタデシルである。

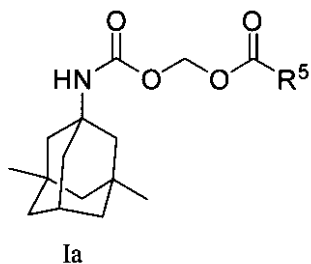
40

【0013】

幾つかの実施形態において、化合物は、式(Ia)：

【0014】

【化4】



【0015】

10

によって表されるか、

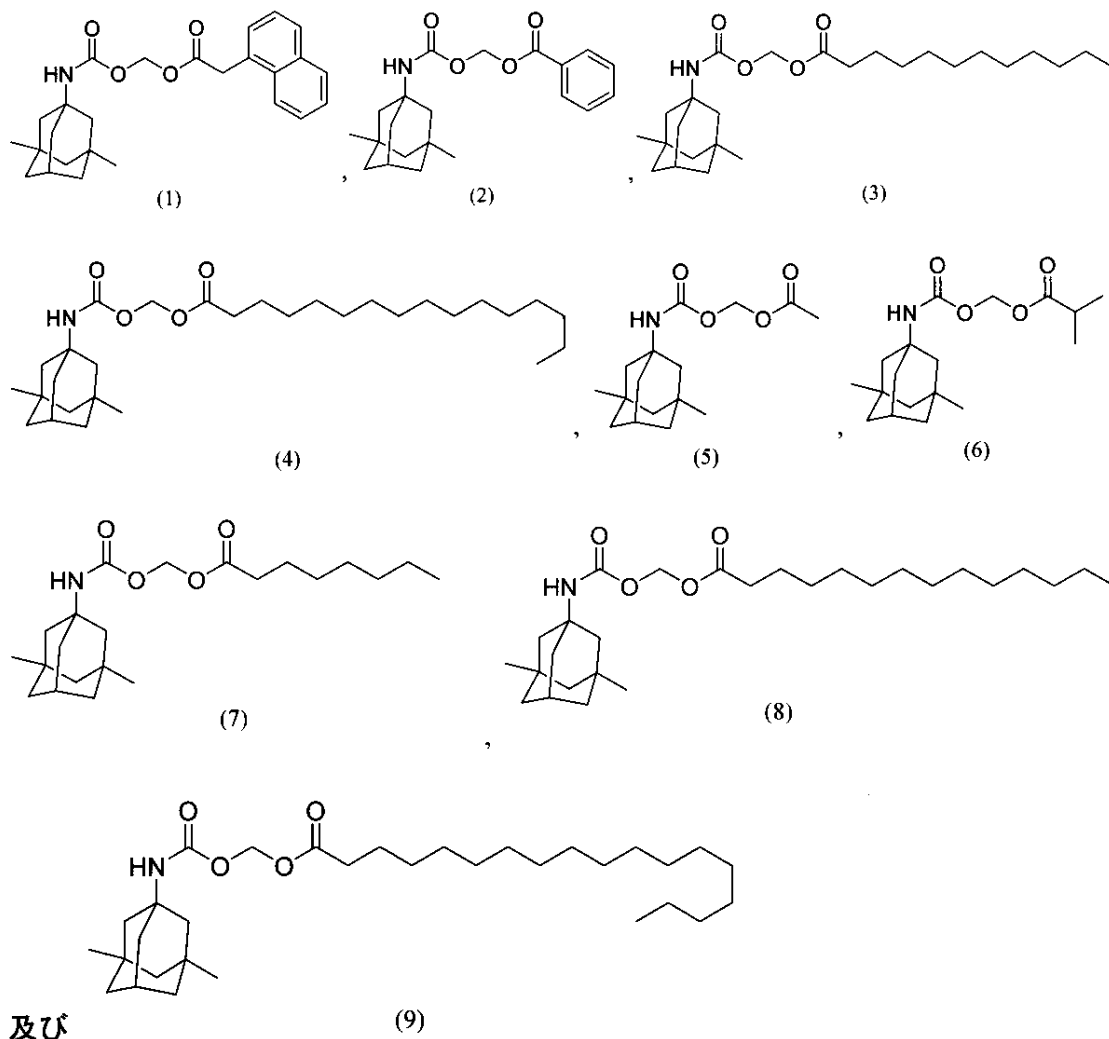
又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩であり、式中、 R^5 は、 C_{1-30} アルキル、 C_{6-10} アリール、又は C_{6-10} アリールで置換された C_{1-30} アルキルである。

【0016】

幾つかの実施形態において、

【0017】

【化5】



20

30

40

【0018】

からなる群から選択される化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩が提供される。

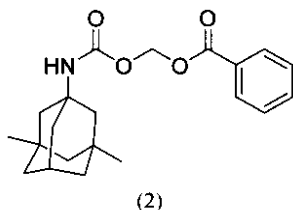
【0019】

50

特定の実施形態において、化合物は、

【 0 0 2 0 】

【 化 6 】



【 0 0 2 1 】

10

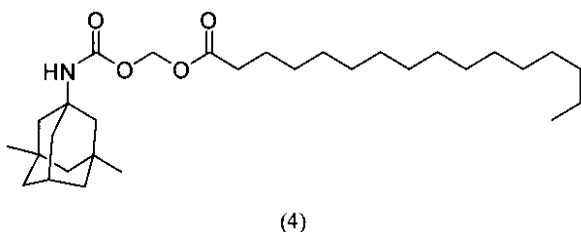
又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩である。

【 0 0 2 2 】

特定の実施形態において、化合物は、

【 0 0 2 3 】

【 化 7 】



20

【 0 0 2 4 】

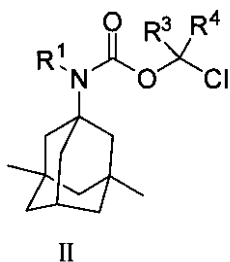
又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩である。

【 0 0 2 5 】

幾つかの実施形態において、式 (I I) :

【 0 0 2 6 】

【 化 8 】



30

【 0 0 2 7 】

の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩が提供され、
式中、

40

R^1 は、H、アミノ保護基、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール又は C_{1-9} ヘテロアリールであり、及び

R^3 及び R^4 は、独立に、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル又は C_{6-10} アリールであり、

ここで、 R^1 、 R^3 及び R^4 の C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び C_{1-9} ヘテロアリールの各々は、各々独立に、ハロ、CN、 N_3 、 NO_2 、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ア

50

ルキルアシル C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルアシル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} ハロアルケニル、 C_{2-6} ハロアルキニル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} アミノアルキル、 C_{1-6} メルカプトアルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ジアルキルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアシル C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルアシル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-10} ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール及び C_{1-9} ヘテロアリールから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

【0028】

本開示の化合物を調製するためのプロセス、並びに組成物及び製剤もまた提供される。1 つの実施形態において、本開示の化合物及び薬学的に許容され得る賦形剤又は担体を含む医薬組成物又は製剤が提供される。幾つかの実施形態において、組成物又は製剤は、懸濁物である。幾つかの実施形態において、化合物、或いは立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物は、前記懸濁物中にナノ結晶又はマイクロ結晶の形態で存在する。

【0029】

疾患又は疾病を治療するための方法もまた提供される。幾つかの実施形態において、神経変性疾患の症状を予防し、治療し、又は改善することを必要とするヒトにおける神経変性疾患の症状を予防し、治療し、又は改善するための方法が提供される。幾つかの実施形態において、糖尿病の症状を予防し、治療し、又は改善することを必要とするヒトにおける糖尿病（限定されるものではないが、タイプ I 又はタイプ II）の症状を予防し、治療し、又は改善するための方法が提供される。1 つの実施形態において、本方法は、本開示の化合物、組成物又は製剤をヒトに投与することを含む。神経変性疾患は、N - メチル - D - アスパラギン酸（NMDA）受容体によって媒介されるものであり得る。神経変性疾患の非限定的な例は、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、萎縮性脊髄炎、エイズ認知症、血管性認知症又はその組み合わせを含む。1 つの実施形態において、ヒトはアルツハイマー病の中程度から重度までの痴呆に罹患している。

【0030】

追加の実施形態は、本明細書全体にわたって記載されている。

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図 1】図 1 は、ラットに筋肉内注射した後の種々の化合物のインビボにおける薬物動態学的特性を示す。凡例の形式：試験化合物 / 投与量（mg / kg） / 変換された、メマンチンである活性アダマンタン化合物。

【発明を実施するための形態】

【0032】

詳細な説明

本開示は、メマンチン誘導体、それを製造するためのプロセス、その組成物、及びそれらを用いた、神経変性疾患又は糖尿病の症状を予防し、治療し、又は改善する方法を提供する。

【0033】

定義

以下の説明は、本技術の例示的な実施形態を説明するものである。しかしながら、そのような説明は、本開示の範囲を限定することを企図するものではなく、例示的な実施形態の説明として提供されることが認識されるべきである。

【0034】

本明細書中で使用される場合、以下の単語、句及び記号は、それらが使用されている文脈が別段で指示している場合を除き、以下に説明する意味を有することが一般的に企図される。

【0035】

2つの文字又は記号の間がないダッシュ(「-」)は、置換基の結合点を示すために使用される。例えば、 $-C(O)NH_2$ は、炭素原子で結合されている。化学基の前又は末尾のダッシュは、便宜上のものであり、化学基は、その一般的な意味を失うことなく、1つ以上のダッシュを伴って、又は伴わずに表され得る。構造内の線を横切る波線は、基の結合点を示す。化学的又は構造的に要求されない限り、化学基が記載されているか又は挙げられている順番によって方向性が指示又は示唆されることはない。

【0036】

接頭語「 C_{u-v} 」は、後に続く基が、 u 個から v 個までの炭素原子を有することを示す。例えば、「 C_{1-6} アルキル」は、1個から6個までの炭素原子を有するアルキル基を示す。それは、直鎖及び分岐鎖のアルキル基を示す。

10

【0037】

本明細書における値又はパラメータの「約」への言及は、その値又はパラメータ自体を対象とする実施形態を含む(及び記述する)。ある実施形態において、用語「約」は、指示された量の $\pm 10\%$ を含む。他の実施形態において、用語「約」は、指示された量の $\pm 5\%$ を含む。他の実施形態において、用語「約」は、指示された量の $\pm 1\%$ を含む。また、用語「約 X 」は、「 X 」の記述も含む。また、単数形「 a 」及び「 the 」は、文脈が別段明確に規定しない限り、複数の言及を含む。したがって、例えば、「化合物」への言及は複数のそのような化合物を含み、「アッセイ」への言及は1つ以上のアッセイ及び当業者に知られたその等価物への言及を含む。

【0038】

20

用語「含む(comprise)」及びその変形、例えば「含む(comprises)」及び「含む(comprising)」は、開放式且つ包括的な意味、即ち、「含むが、限定されない」として解釈されるべきである。さらに、単数形「 a 」、「 an 」及び「 the 」は、文脈が別段明確に規定しない限り、複数の言及を含む。したがって、「化合物(the compound)」への言及は、複数のそのような化合物を含み、「アッセイ(the assay)」への言及は、1つ以上のアッセイ及び当業者に公知のその均等物への言及を含む。

【0039】

「アルキル」は、非分岐又は分岐飽和炭化水素鎖をいう。本明細書で使用されるとき、アルキルは、1個から30個までの炭素原子(即ち、 C_{1-30} アルキル)、1個から20個までの炭素原子(即ち、 C_{1-20} アルキル)、1個から8個までの炭素原子(即ち、 C_{1-8} アルキル)、1個から6個までの炭素原子(即ち、 C_{1-6} アルキル)、又は1個から4個までの炭素原子(即ち、 C_{1-4} アルキル)を有する。アルキル基の例は、限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 iso -ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、及び3-メチルペンチルを含む。特定の炭素数を有するアルキル残基が化学名により名付けられるか、又は分子式によって規定される場合、その炭素数を有するすべての位置異性体が包含され得る。したがって、例えば、「ブチル」は、 n -ブチル(即ち、 $-(CH_2)_3CH_3$)、 sec -ブチル(即ち、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、イソブチル(即ち、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)及び $tert$ -ブチル(即ち、 $-C(CH_3)_3$)を含み、「プロピル」は、 n -プロピル(即ち、 $-(CH_2)_2CH_3$)及びイソプロピル(即ち、 $-CH(CH_3)_2$)を含む。

30

40

【0040】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、2個から30個までの炭素原子(即ち、 C_{2-30} アルケニル)、2個から20個までの炭素原子(即ち、 C_{2-20} アルケニル)、2個から8個までの炭素原子(即ち、 C_{2-8} アルケニル)、2個から6個までの炭素原子(即ち、 C_{2-6} アルケニル)、又は2個から4個までの炭素原子(即ち、 C_{2-4} アルケニル)を有するアルキル基をいう。アルケニル基の例は、限定されるものではないが、エテニル、プロベニル、ブタジエニル(1,2-ブタジエニル及び1,3-ブタジエニルを含む)を含む。

50

【 0 0 4 1 】

「アルキニル」は、少なくとも1つ炭素 - 炭素三重結合を含み、2個から30個までの炭素原子（即ち、 C_{2-30} アルキニル）、2個から20個までの炭素原子（即ち、 C_{2-20} アルキニル）、2個から8個までの炭素原子（即ち、 C_{2-8} アルキニル）、2個から6個までの炭素原子（即ち、 C_{2-6} アルキニル）、又は2個から4個までの炭素原子（即ち、 C_{2-4} アルキニル）を有するアルキル基をいう。用語「アルキニル」は、1つの三重結合及び1つの二重結合を有する基も含む。

【 0 0 4 2 】

「アルコキシ」は、「アルキル - O - 」基をいう。アルコキシ基の例は、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、*n* - プロポキシ、*iso* - プロポキシ、*n* - ブトキシ、*tert* - ブトキシ、*sec* - ブトキシ、*n* - ペントキシ、*n* - ヘキソキシ、及び1, 2 - ジメチルブトキシを含む。

10

【 0 0 4 3 】

「ハロアルコキシ」は、1つ以上の水素原子が、ハロゲンで置き換えられている、先に定義したとおりのアルコキシ基をいう。

【 0 0 4 4 】

「アルキルチオ」は、「アルキル - S - 」基をいう。

【 0 0 4 5 】

「アシル」は、基 - $C(O)R$ をいい、ここで、*R* は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、これらの各々は、任意に本明細書に規定したように置換されていてもよい。アシルの例は、限定されるものではないが、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチル - カルボニル、及びベンゾイルを含む。

20

【 0 0 4 6 】

「アミド」は、基 - $C(O)NR^yR^z$ をいう「*C* - アミド」基、及び基 - $NR^yC(O)R^z$ をいう「*N* - アミド」基の両方をいい、ここで、 R^y 及び R^z は、独立に、水素、アルキル、アリール、ハロアルキル、又はヘテロアリールからなる群から選択され、これらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【 0 0 4 7 】

「アミノ」は、 NR^yR^z 基をいい、ここで、 R^y 及び R^z は、独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、アリール、又はヘテロアリールからなる群から選択され、これらの各々は、任意に置換されていてもよい。

30

【 0 0 4 8 】

「アミジノ」は、 $-C(NH)(NH_2)$ をいう。

【 0 0 4 9 】

「アリール」は、単環（例えば、単環式）又は縮合系を含む多環（例えば、二環式又は三環式）を有する芳香族炭素環式基をいう。本明細書で使用されるとき、アリールは、6個から20個までの環炭素原子（即ち、 C_{6-20} アリール）、6個から14個までの炭素環原子（即ち、 C_{6-14} アリール）、6個から12個までの炭素環原子（即ち、 C_{6-12} アリール）、又は6個から10個までの炭素環原子（即ち、 C_{6-10} アリール）を有する。アリール基の例は、限定されるものではないが、フェニル、ナフチル、フルオレニル、及びアントリルを含む。しかしながらアリールは、後に定義するヘテロアリールを決して含まず、又は重複しない。1つ以上のアリール基がヘテロアリールと縮合している場合、得られた環系は、ヘテロアリールである。1つ以上のアリール基がヘテロシクリルと縮合している場合、得られた環系はヘテロシクリルである。

40

【 0 0 5 0 】

「アジド」は、 $-N_3$ をいう。

【 0 0 5 1 】

「カルバモイル」は、基 - $O-C(O)NR^yR^z$ をいう「*O* - カルバモイル」基及び基 - $NR^yC(O)OR^z$ をいう「*N* - カルバモイル」基の両方をいい、ここで、 R^y 及

50

び R^2 は、独立に、水素、アルキル、アリール、ハロアルキル、又はヘテロアリールからなる群から選択され、これらの各々は、任意に置換されていてもよい。

【0052】

「カルボキシル」は、 $-C(O)OH$ をいう。

【0053】

「カルボキシルエステル」は、 $-OC(O)R$ 及び $-C(O)OR$ の両方をいい、ここで、 R は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、これらの各々は、任意に本明細書に規定したように置換されていてもよい。

【0054】

「シアノ」又は「カルボニトリル」は、 $-CN$ 基をいう。

【0055】

「シクロアルキル」は、単環、又は縮合、架橋、及びスピロ環系を含む多環を有する飽和又は部分不飽和環式アルキル基をいう。用語「シクロアルキル」は、シクロアルケニル基（即ち、少なくとも1つの二重結合を有する環式基）を含む。本明細書で使用されるとき、シクロアルキルは、3個から20個までの環炭素原子（即ち、 C_{3-20} シクロアルキル）、3個から12個までの環炭素原子（即ち、 C_{3-12} シクロアルキル）、3個から10個までの環炭素原子（即ち、 C_{3-10} シクロアルキル）、3個から8個までの環炭素原子（即ち、 C_{3-8} シクロアルキル）、又は3個から6個までの環炭素原子（即ち、 C_{3-6} シクロアルキル）を有する。クロアルキル基の例は、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを含む。

【0056】

「グアニジノ」は、 $-NHC(NH)(NH_2)$ をいう。

【0057】

「ヒドラジノ」は、 $-NHNH_2$ をいう。

【0058】

「イミノ」は、基 $-C(NR)R$ をいい、ここで、各 R は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、これらの各々は、任意に本明細書に規定したように置換されていてもよい。

【0059】

「ハロゲン」又は「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを含む。「ハロアルキル」は、1つ以上の水素原子がハロゲンで置き換えられている、先に定義したとおりの非分岐又は分岐アルキル基をいう。例えば、残基が2つ以上のハロゲンで置換されている場合、それは結合しているハロゲン基の数に対応する接頭語を用いて言及され得る。ジハロアルキル及びトリハロアルキルは、2つ（「ジ」）又は3つ（「トリ」）のハロ基で置換されているアルキルをいい、それは、必ずしも必須ではないが、同じハロゲンであり得る。ハロアルキルの例は、ジフルオロメチル（ $-CHF_2$ ）及びトリフルオロメチル（ $-CF_3$ ）を含む。「ハロアルケニル」は、1つ以上の水素原子が、ハロゲンで置き換えられている、先に定義したとおりのアルケニル基をいう。「ハロアルキニル」は、1つ以上の水素原子がハロゲンで置き換えられている、先に定義したとおりのアルキニル基をいう。

【0060】

「ヘテロアルキル」は、1つ以上の炭素原子（及び何れかの付随する水素原子）が、各々独立に、同じ又は異なるヘテロ原子基で置き換えられているアルキル基をいう。用語「ヘテロアルキル」は、炭素及びヘテロ原子を有する非分岐又は分岐飽和鎖を含む。例として、1個、2個又は3個の炭素原子は、独立に、同じ又は異なるヘテロ原子基で置き換えられていてもよい。ヘテロ原子基は、限定されるものではないが、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 等を含み、ここで、 R は、 H 、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、これらの各々は、任意に置換されていてもよい。ヘテロアルキル基の例は、 $-OCH_3$ 、 $-CH$

10

20

30

40

50

${}^2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{NRCH}_3$ 、及び $-\text{CH}_2\text{NRCH}_3$ を含み、ここで、Rは、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、これらの各々は、任意に置換されていてもよい。本明細書で使用されるとき、ヘテロアルキルは、1個から10個までの炭素原子、1個から8個までの炭素原子、又は1個から4個までの炭素原子、及び1個から3個までのヘテロ原子、1個から2個までのヘテロ原子、又は1個のヘテロ原子を含む。

【0061】

「ヘテロアリール」は、独立に、窒素、酸素及び硫黄から選択される1つ以上の環ヘテロ原子を含む、単環、多環、又は多重縮合環を有する芳香族基をいう。本明細書で使用されるとき、ヘテロアリールは、1個から20個までの環炭素原子（即ち、 C_{1-20} ヘテロアリール）、5個から14個までの環炭素原子（即ち、 C_{5-14} ヘテロアリール）、3個から12個までの環炭素原子（即ち、 C_{3-12} ヘテロアリール）、又は3個から8個までの炭素環原子（即ち、 C_{3-8} ヘテロアリール）、及び独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される、1個から5個のヘテロ原子、1個から4個のヘテロ原子、1個から3個の環ヘテロ原子、1個から2個の環ヘテロ原子、又は1個の環ヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基の例は、限定されるものではないが、ピリミジニル、プリニル、ピリジニル、ピリダジニル、ベンゾチアゾリル、及びピラゾリルを含む。縮合ヘテロアリール環の例は、限定されるものではないが、ベンゾ[d]チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾ[d]イミダゾリル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、及びイミダゾ[1,5-a]ピリジニルを含み、ここで、ヘテロアリールは、縮合系の何れかの環を介して結合されていてもよい。少なくとも1つのヘテロ原子を含む単又は多重縮合環を有する何れの芳香族環も、分子の残りへの（即ち、縮合環の何れか1つによる）結合に関わらず、ヘテロアリールであるとみなされる。ヘテロアリールは、先に定義したとおりのアリールを含まないし、重複もしない。

【0062】

「ヘテロシクリル」は、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される1つ以上の環ヘテロ原子を有する飽和又は不飽和環式アルキル基をいう。用語「ヘテロシクリル」は、ヘテロシクロアルケニル基（即ち、少なくとも1つの二重結合を有するヘテロシクリル基）、架橋ヘテロシクリル基、縮合ヘテロシクリル基、及びスピロヘテロシクリル基を含む。ヘテロシクリルは、単環又は多環であり得、多環は、縮合されているか、架橋されているか又はスピロであってもよい。少なくとも1つのヘテロ原子を含む何れもの非芳香族環は、結合に関わらず（即ち、炭素原子又はヘテロ原子で結合され得る）、ヘテロシクリルであるとみなされる。更に、用語ヘテロシクリルは、少なくとも1つのヘテロ原子を含む何れもの非芳香族環を包含することが企図されており、分子の残りへの結合に関わらず、その環はアリール又はヘテロアリール環と縮合し得る。本明細書で使用されるとき、ヘテロシクリルは、2個から20個の環炭素原子（即ち、 C_{2-20} ヘテロシクリル）、2個から12個の環炭素原子（即ち、 C_{2-12} ヘテロシクリル）、2個から10個の環炭素原子（即ち、 C_{2-10} ヘテロシクリル）、2個から8個の環炭素原子（即ち、 C_{2-8} ヘテロシクリル）、3個から12個の環炭素原子（即ち、 C_{3-12} ヘテロシクリル）、3個から8個の環炭素原子（即ち、 C_{3-8} ヘテロシクリル）、又は3個から6個の環炭素原子（即ち、 C_{3-6} ヘテロシクリル）を有し、窒素、硫黄又は酸素から独立に選択される1個から5個の環ヘテロ原子、1個から4個の環ヘテロ原子、1個から3個の環ヘテロ原子、1個から2個の環ヘテロ原子、又は1個の環ヘテロ原子を有する。ヘテロシクリル基の例は、限定されるものではないが、ピロリジニル、ペリリジニル、ペラジニル、オキセタニル、ジオキサニル、アゼチジニル、及びモルホリニルを含む。本明細書で使用されるとき、用語「架橋ヘテロシクリル」は、少なくとも1つのヘテロ原子を有する、1つ以上（例えば、1つ又は2つ）の4員から10員までの環式基を有するヘテロシクリルの隣り合っていない2つの原子に結合した4員から10員までの環式基をいい、各ヘテロ原子は、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される。本明細書で使用されるとき、架橋ヘテロシクリルは、二環式及び三環式環系を含む。同様に本明細書で使用される、用語「スピロ

「ヘテロシクリル」は、3員から10員までのヘテロシクリルが1つ以上の追加の環を有する環系をいい、1つ以上の追加の環は、3員から10員までのシクロアルキル又は3員から10員までのヘテロシクリルであり、ここで1つ以上の追加の環の1つの原子は、3員から10員までのヘテロシクリルの原子でもある。スピロヘテロシクリル環の例は、二環式及び三環式環系、例えば、2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタニル、及び6 - オキサ - 1 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニルを含む。縮合ヘテロシクリル環の例は、限定されるものではないが、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [2, 3 - c] ピリジニル、インドリニル、及びイソインドリニルを含み、ヘテロシクリルは縮合系の何れかの環を介して結合していてもよい。

10

【 0 0 6 3 】

「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は、基 - OH をいう。

【 0 0 6 4 】

「オキソ」は、基 (= O) 又は (O) をいう。

【 0 0 6 5 】

「ニトロ」は、基 - NO₂ をいう。

【 0 0 6 6 】

「スルホニル」は、基 - S (O)₂ R をいい、ここで、R は、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はアリールである。スルホニルの例は、限定されるものではないが、メチルスルホニル、エチルスルホニル、フェニルスルホニル、及びトルエンスルホニルを含む。

20

【 0 0 6 7 】

「アルキルスルホニル」は、基 - S (O)₂ R をいい、ここで、R は、アルキルである。

【 0 0 6 8 】

「スルホン酸」は、基 - SO₃H をいう。

【 0 0 6 9 】

「アルキルスルフィニル」は、基 - S (O) R をいい、ここで、R は、アルキルである。

【 0 0 7 0 】

「チオシアネート」は、基 - SCN をいう。

30

【 0 0 7 1 】

「チオール」は、基 - SH をいう。

【 0 0 7 2 】

「チオキソ」又は「チオン」は、基 (= S) 又は (S) をいう。

【 0 0 7 3 】

特定の通常用いられる代替の化学名が用いられ得る。例えば、二価の基、例えば、二価の「アルキル」基、二価の「アリール」基等はまた、それぞれ「アルキレン」基又は「アルキレニル」基、「アリーレン」基又は「アリーレニル」基とすることができる。加えて、別段明確な指示がない限り、基の組み合わせが1つの基、例えばアリールアルキル、として本明細書で言及された場合、最後に言及された基は、原子であって、それによって該基が分子の残りに結合する原子を含む。

40

【 0 0 7 4 】

用語「任意の」又は「任意に」は、続いて記述された事象又は状況が生じても生じなくてもよいこと、及びその記述が、当該事象又は状況が発生する事例、及び発生しない事例を含むことを意味する。また、用語「任意に置換されていてよい」は、指示された原子又は基における何れかの1つ以上の水素原子が水素以外の基によって置き換えられていても、置き換えられていなくてもよいとをいう。

【 0 0 7 5 】

「アミノ保護基」は、分子内のアミノ基に結合したとき、その反応性をマスクするか、

50

減少させるか、又は阻害する原子の集団をいう。保護基の例は、T.W. GreeneとP.G. Wuts、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY (Wiley, 4th ed. 2006)、BeaucageとIyer、Tetrahedron 48:2223-2311 (1992)、及びHarrisonとHarrisonら、COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996) 内に見つけることができる。代表的なアミノ保護基は、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル (CBZ)、tert-ブトキシカルボニル (Boc)、トリメチルシリル (TMS)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル (SES)、トリチル及び置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (FMOC)、ニトロ-ベラトリルオキシカルボニル (NVOC)、トリイソプロピルシリル (TIPS)、フェニルスルホニル等 (Boyle, A. L. (Editor)、カルバメート、アミド、N-スルホニル誘導体、式C(O)ORの基、ここで、Rは、例えば、メチル、エチル、t-ブチル、ベンジル、フェニルエチル、 $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ -等、式C(O)R'の基、ここで、R'は、例えば、メチル、フェニル、トリフルオロメチル等、式SO₂R''の基、ここで、R''は、例えば、トリル、フェニル、トリフルオロメチル、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-イル、2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシフェニル等、及びシラニル含有基、例えば2-トリメチルシリルエトキシメチル、t-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル等、CURRENT PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY, John Wiley and Sons, New York, Volume 1, 2000も参照のこと)。

10

【0076】

20

いくつかの化合物は互変異性体として存在する。互変異性体は互いに平衡している。例えば、アミド含有化合物は、イミド酸互変異性体と平衡状態で存在し得る。どちらの互変異性体が表示されているかにかかわらず、また互変異性体の間の平衡の特質にかかわらず、化合物は、アミド及びイミド酸互変異性体の両方を含むと、当業者によって理解される。従って、アミド含有化合物は、それらのイミド酸互変異性体を含むと理解される。同様に、イミド酸含有化合物は、それらのアミド互変異性体を含むと理解される。

【0077】

本明細書で提供される何れの式又は構造も、化合物の非標識形態及び同位体標識形態を表すこともまた企図される。1つ以上の原子が、選択された原子量又は質量数を有する原子で置き換えられていることを除いて、同位体標識化合物は、本明細書で与えられる式によって表される構造を有する。本開示の化合物に組込まれ得る同位体の例は、限定されるものではないが、²H (重水素、D)、³H (トリチウム)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl及び¹²⁵I等の、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体を含む。

30

【0078】

種々の同位体標識された本発明の化合物は、例えば、³H、¹³C及び¹⁴Cのような放射性同位元素が含まれるものを含む。そのような同位体標識化合物は、代謝の研究、反応動力的研究、薬剤若しくは基質の組織分布アッセイを含むポジトロン断層法 (PET) 若しくは単一光子放射断層撮影 (SPECT) のような検出若しくはイメージング技術、又は罹患体の放射線治療において有用であり得る。

40

【0079】

本開示は、炭素原子に結合した1個からn個までの水素が重水素に置き換えられた式Iの化合物も含み、ここでnは、分子中の水素の数である。そのような化合物は、哺乳動物に投与したとき、代謝への増加した耐性を示し、それ故何れもの式Iの化合物の半減期を増化させるのに有用である。例えば、Foster、「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」、Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984) を参照のこと。そのような化合物は、当分野でよく知られた手段、例えば1つ以上の水素が重水素で置き換えられた出発物質を用いることにより合成される。

【0080】

重水素で標識された又は置換された本開示の治療化合物は、分布、代謝及び排泄 (AD

50

ME)に関連する改善されたDMPK(薬物代謝及び薬物動態)特性を有し得る。重水素等のより重い同位体による置換は、優れた代謝安定性、例えば、増加したインピボでの半減期、減少した必要投与量、及び/又は治療指数の改善、例えば、インピボにおける増加した半減期又は減少した必要投与量、或いは治療指数の改善からもたらされる一定の治療上の利益を提供し得る。¹⁸F標識化合物は、PET又はSPECTの研究において有用であり得る。本開示の同位体標識された化合物は、一般的に、すぐに入手できる同位体標識試薬で非同位体標識試薬を置き換えることによって、後述するスキーム又は例及び調製方法に開示された手順を行うことによって調製され得る。この文脈における重水素は、式Iの化合物における置換基とみなされることが理解される。

【0081】

そのような重同位体、特に重水素の濃度は、同位体富化係数によって定義され得る。本開示の化合物においては、特定の同位体として特に指定されていないいずれもの原子も、その原子の何れもの安定同位体を表すことを意味する。別段明記しない限り、ある位置が、具体的に「H」又は「水素」として指定されたとき、その位置はその天然存在度の同位体組成で水素を有すると理解される。したがって、本開示の化合物において重水素(D)として具体的に指定された何れもの原子も、重水素を表すことを意味する。

【0082】

多くの場合、本開示の化合物は、アミノ及び/又はカルボキシル基、もしくはそれらに類似する基の存在によって酸及び/又は塩基の塩を形成することができる。

【0083】

与えられた化合物の、用語「塩」は、酸付加塩又は塩基付加塩をいう。酸付加塩は、例えば、無機酸との塩及び有機酸との塩を含む。加えて、本明細書に開示された化合物が酸付加塩として得られた場合、遊離塩基は、酸性塩の溶液を塩基性化することによって得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、塩基性化合物から酸付加塩を調製するための従来の手順に従って、遊離塩基を適当な有機溶媒に溶解し、酸で溶液を処理することにより、付加塩、特に薬学的に許容され得る付加塩を製造することができる。当業者は、無毒性の薬学的に許容され得る付加塩を調製するために使用され得る様々な合成方法を認識するであろう。無機酸から誘導される塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等を含む。有機酸から誘導される塩は、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエン-スルホン酸、サリチル酸等を含む。同様に、塩基付加塩は、無機及び有機塩基から調製することができる。無機塩基から誘導される塩は、単なる例としてであるが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム及びマグネシウム塩を含む。有機塩基から誘導される塩は、限定されるものではないが、第一級、第二級及び第三級アミンの塩、例えば、アルキルアミン(即ち、 NH_2 (アルキル))、ジアルキルアミン(即ち、 $\text{HN}(\text{アルキル})_2$)、トリアルキルアミン(即ち、 $\text{N}(\text{アルキル})_3$)、置換アルキルアミン(即ち、 NH_2 (置換アルキル))、ジ(置換アルキル)アミン(即ち、 $\text{HN}(\text{置換アルキル})_2$)、トリ(置換アルキル)アミン(即ち、 $\text{N}(\text{置換アルキル})_3$)、アルケニルアミン(即ち、 NH_2 (アルケニル))、ジアルケニルアミン(即ち、 $\text{HN}(\text{アルケニル})_2$)、トリアルケニルアミン(即ち、 $\text{N}(\text{アルケニル})_3$)、置換アルケニルアミン(即ち、 NH_2 (置換アルケニル))、ジ(置換アルケニル)アミン(即ち、 $\text{HN}(\text{置換アルケニル})_2$)、トリ(置換アルケニル)アミン(即ち、 $\text{N}(\text{置換アルケニル})_3$)、モノ、ジ又はトリシクロアルキルアミン(即ち、 NH_2 (シクロアルキル))、 $\text{HN}(\text{シクロアルキル})_2$ 、 $\text{N}(\text{シクロアルキル})_3$)、モノ、ジ若しくはトリアリールアミン(即ち、 NH_2 (アリール))、 $\text{HN}(\text{アリール})_2$ 、 $\text{N}(\text{アリール})_3$)、又は混合アミン等を含む。好適なアミンの具体例は、単なる例としてであるが、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ(iso-プロピル)アミン、トリ(n-プロピル)アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジン等を含む。1つの実施形態において、塩は、リ

10

20

30

40

50

ン酸塩であり得る。

【0084】

用語「置換された」は、指定された原子又は基上の何れかの1つ以上の水素原子が、水素以外の1つ以上の置換基で置き換えられていることを意味するが、但し、指定された原子の通常の価数を超えない。1つ以上の置換基は、限定されるものではないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アミノ、アミド、アミジノ、アリール、アジド、カルバモイル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、グアニジノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ヒドラジノ、イミノ、オキソ、ニトロ、アルキルスルフィニル、スルホン酸、アルキルスルホニル、チオシアネート、チオール、チオン、又はその組み合わせを含む。無限に付加された更なる置換基を有する置換基を定義することによって到達したポリマー又は類似の不確定構造（例えば、それ自体が置換アリール基で置換された置換アルキルを有する置換アリール基であって、それはさらに置換ヘテロアルキル基等によって更に置換されている）は、本明細書に包含されることを企図されていない。別段明記しない限り、本明細書に記載の化合物における連続置換の最大数は3である。例えば、2つの他の置換アリール基を有する置換アリール基の連続置換は、（（置換アリール）置換アリール）置換アリールに限定される。同様に、上記の定義は、許されない置換パターン（例えば、5つのフッ素で置換されたメチル又は2つの隣り合う酸素環原子を有するヘテロアリール基）を含むことを意図していない。このような許されない置換パターンは、当業者によく知られている。化学基を修飾するために用いられるとき、用語「置換」は、本明細書に定義された他の化学基を表し得る。別段明記しない限り、基が任意に置換されてもよいものとして記載される場合、基の何れかの置換基はそれ自体無置換である。例えば、幾つかの実施形態において、用語「置換アルキル」は、ヒドロキシル、ハロ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールを含む1つ以上の置換基を有するアルキル基をいう。他の実施形態において、1つ以上の置換基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールで更に置換され得、それらの各々は置換されている。他の実施形態において、置換基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールで更に置換され得、それらの各々が無置換である。

【0085】

本明細書で使用されるとき、「ナノ結晶」は、ナノメートルの範囲の結晶をいう。例えば、ナノ結晶化合物は、約100nm未満のサイズを有する結晶であり得る。

【0086】

本明細書で使用されるとき、「マイクロ結晶」は、マイクロメートルの範囲の結晶をいう。例えば、マイクロ結晶化合物は、約100nmから100μmまでのサイズを有する結晶であり得る。

【0087】

本明細書で使用されるとき、「懸濁物」は、沈降するのに十分な大きさの固体粒子を含む不均質混合物である。不均質混合物は、溶質粒子が溶解しないが、媒体の大部分にわたって懸濁されている。

【0088】

加えて、本明細書中で使用される略語は、以下のそれぞれの意味を有する。

10

20

30

40

【表 A】

表A

d	二重線
DCM	ジクロロメタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EA	酢酸エチル
g	グラム
Hz	ヘルツ
I.D.	内径
i-Pr	イソプロピル
LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分析
m	多重線
MHz	メガヘルツ
MRM	多重反応モニタリング
NMR	核磁気共鳴
s	一重線
t	三重線
TLC	薄層クロマトグラフィー

10

【0089】

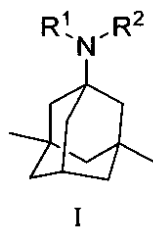
20

化合物

1つの実施形態において、本開示は、式(I)

【0090】

【化9】



30

【0091】

の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

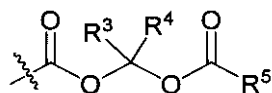
R^1 は、H、アミノ保護基、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、

R^2 は、

【0092】

【化10】

40



【0093】

であり、

R^3 及び R^4 は、各々独立に、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はアリールであり、及び

R^5 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 のアルキル、アルケニル、アルキニル、シ

50

クロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールの各々は、各々独立に、ハロ、CN、N₃、NO₂、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アルキルアシル、アルケニルアシル、アルキルチオ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、メルカプトアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアシルアルキル、アルケニルアシルアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

【0094】

他の実施形態において、本開示は、本明細書に記載の式(I)の化合物を提供し、式中、R¹は、H、アミノ保護基、又はハロ、CN、N₃、NO₂、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、アルコキシ、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよいアルキルである。

10

【0095】

他の実施形態において、本開示は、本明細書に記載の式(I)の化合物を提供し、式中、R³及びR⁴は、各々独立に、H又はアルキルである。

【0096】

他の実施形態において、本開示は、本明細書に記載の式(I)の化合物を提供し、式中、R⁵は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール又はヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールは、ハロ、CN、N₃、NO₂、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アルキルアシル、アルケニルアシル、アルキルチオ、アリール及びヘテロアリールから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

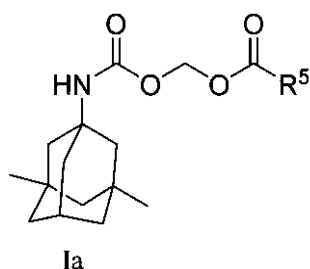
20

【0097】

他の実施形態において、本開示は、式(Ia)

【0098】

【化11】



30

【0099】

の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

R⁵は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、

40

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールの各々は、各々独立に、ハロ、CN、N₃、NO₂、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、アルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アルキルアシル、アルケニルアシル、アルキルチオ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、メルカプトアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアシルアルキル、アルケニルアシルアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

50

【 0 1 0 0 】

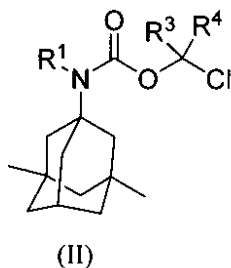
他の実施形態において、本開示は、本明細書に開示される式 (I a) の化合物を提供し、式中、 R^5 は、アリールで置換されたアルキル、アリール又はアルキルである。他の実施形態において、 R^5 は、ナフチルメチル、フェニル、ウンデシル、ペンタデシル、メチル、イソプロピル、ヘプチル、トリデシル又はヘプタデシルである。

【 0 1 0 1 】

他の実施形態において、本開示は、式 (I I)

【 0 1 0 2 】

【 化 1 2 】



10

【 0 1 0 3 】

の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩を提供し、
式中、

20

R^1 は、H、アミノ保護基、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、及び

R^3 及び R^4 は、独立に、H、アルキル、シクロアルキル又はアリールであり、

ここで、 R^1 、 R^3 及び R^4 のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールの各々は、各々独立に、ハロ、CN、 N_3 、 NO_2 、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、アルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アルキルアシルアルキル、アルケニルアシルアルキル、アルキルチオ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、メルカプトアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアシルアルキル、アルケニルアシルアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

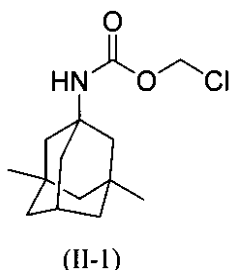
30

【 0 1 0 4 】

他の実施形態において、本開示は、式 (I I - 1)

【 0 1 0 5 】

【 化 1 3 】



40

【 0 1 0 6 】

の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩を提供する。

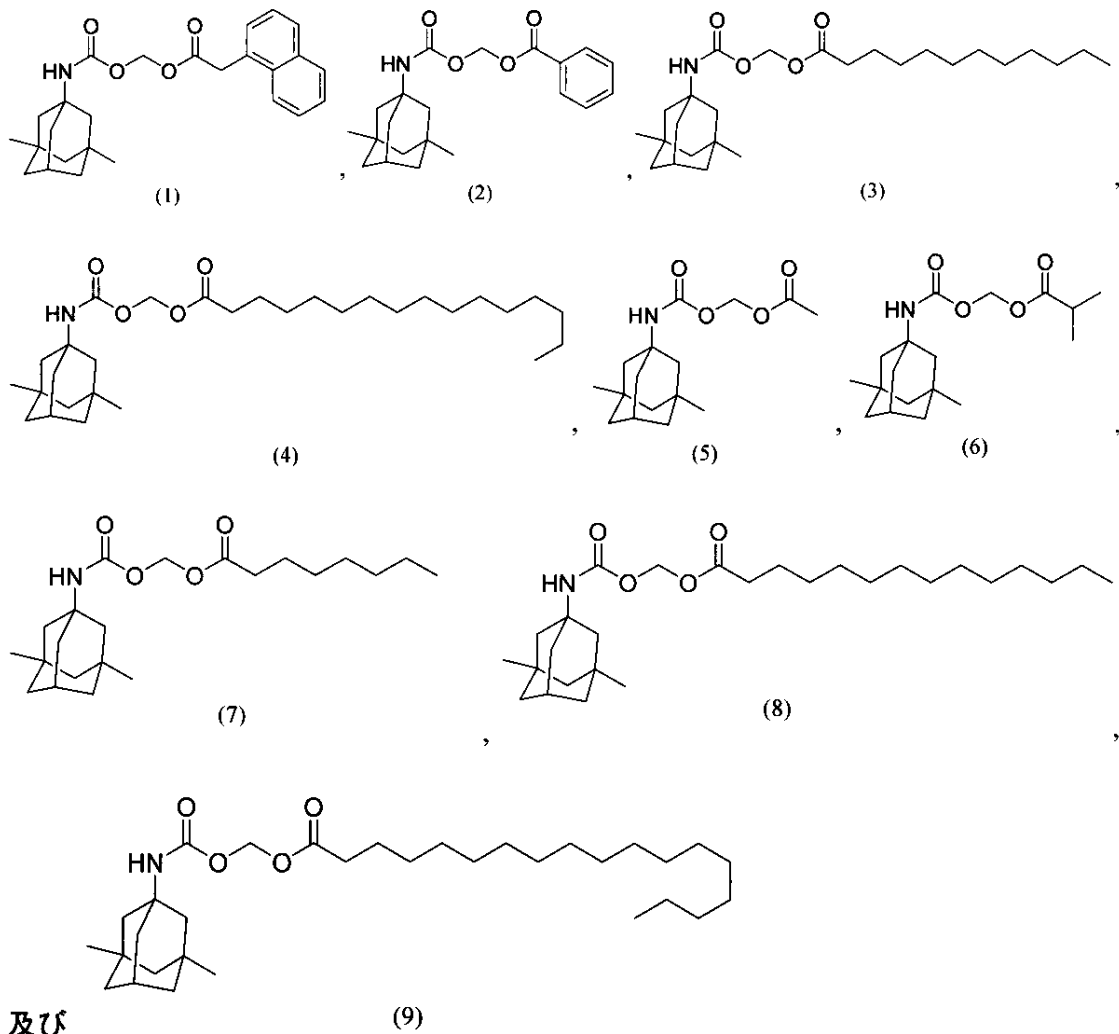
【 0 1 0 7 】

他の実施形態において、本開示は、

50

【 0 1 0 8 】

【 化 1 4 】



及び

【 0 1 0 9 】

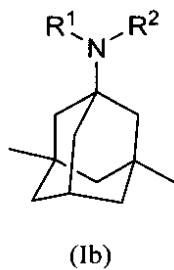
から選択される化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩を提供する。

【 0 1 1 0 】

他の実施形態において、本開示は、式 (I b)

【 0 1 1 1 】

【 化 1 5 】



【 0 1 1 2 】

の化合物、或いは立体異性体、互変異性体、溶媒和物又はその薬学的に許容され得る塩を提供し、

式中、

R^1 は、H、アミノ保護基、アルキル、アリアル又はアリアルアルキルであり、

10

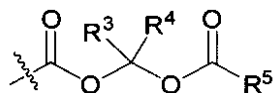
20

30

40

50

R² は、
 【 0 1 1 3 】
 【 化 1 6 】



【 0 1 1 4 】
 であり、

R³ 又は R⁴ は、独立に、H、アルキル又はアリールであり、

R⁵ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキルであり、

10

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、又はヘテロシクリルアルキルの各々は、任意に F、Cl、Br、I、CN、N₃、NO₂、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、アルキルアミノ、アルコキシ、アルキルチオ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、ハロアルケニル、アルキニル、ハロアルキニル、アミノアルキル、ヒドロキシアリル、メルカプトアルキル、アルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル及びアルキルチオアルキルから選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよい。

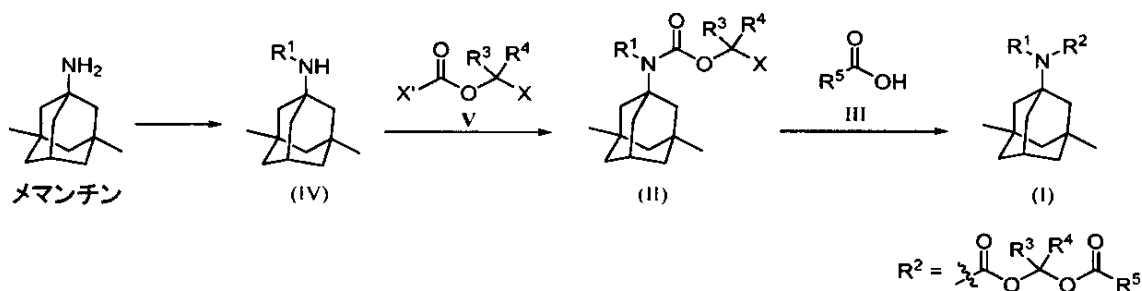
20

【 0 1 1 5 】
 プロセス

一般的に記載されるように、本開示は、幾つかの実施形態において式 (I) の化合物を製造するプロセスを提供する。他の実施形態において、本開示は、下記のスキームにおいて示される、式 I の化合物のための中間体を製造するためのプロセスを提供する。

【 0 1 1 6 】
 【 化 1 7 】

スキーム



30

【 0 1 1 7 】

メマンチンのアミノ基は、式 (IV) の化合物を提供するために置換されるか又は保護され、それは式 (V) の化合物と塩基の存在下で反応して、式 (II) の化合物を提供し、それは塩基及びヨウ化ナトリウムの存在下で式 (III) のカルボン酸と反応して、本明細書に開示された式 I の化合物を提供する。

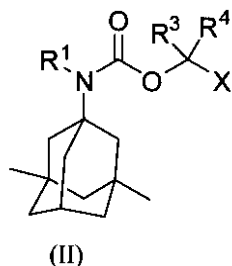
40

【 0 1 1 8 】

1 つの実施形態において、本開示は、本明細書に開示される式 (I) の化合物を調製するためのプロセスであって、式 (II) :

【 0 1 1 9 】

【化 18】



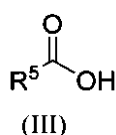
【0120】

10

(式中、Xは、ハロゲンである)の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ若しくは薬学的に許容され得る塩を式(III)：

【0121】

【化 19】



【0122】

の化合物又はその塩と、塩基の存在下で接触させることを含むプロセスを提供する。幾つかの実施形態において、プロセスは、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン、又はその組み合わせから選択される溶媒をさらに含む。幾つかの実施形態において、塩基は、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸セシウム、又はその組み合わせである。幾つかの実施形態において、プロセスは、ヨウ化ナトリウムを更に含む。

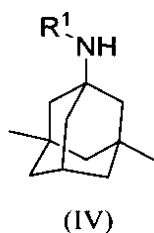
20

【0123】

他の実施形態において、本開示は、式(II)の化合物を調製するためのプロセスで会って、式(IV)：

【0124】

【化 20】



30

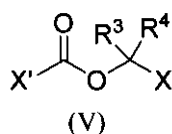
【0125】

の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、若しくは薬学的に許容され得る塩を式(V)：

40

【0126】

【化 21】



【0127】

の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、若しくは薬学的に許容され得る塩と、塩基の存在下で接触させることを含むプロセスを提供し、式中、X及びX'は、各々独立に、ハロゲンである。幾つかの実施形態において、プロセスは、N,

50

N - ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、トルエン及びテトラヒドロフラン、及びその組み合わせから選択される溶媒をさらに含む。幾つかの実施形態において、塩基は、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸セシウム又はその組み合わせである。

【 0 1 2 8 】

組成物及び製剤

1つの実施形態において、本明細書に記載の式(I)の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩、並びに薬学的に許容され得る賦形剤又は担体を含む医薬組成物が提供される。他の実施形態において、組成物は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩の効果量、並びに薬学的に許容され得る賦形剤又は担体を含む医薬組成物である。

10

【 0 1 2 9 】

他の実施形態において、本明細書に記載の式(I)の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩、並びに薬学的に許容され得る賦形剤又は担体を含む組成物は、コリンエステラーゼ阻害剤を更に含む。他の実施形態において、コリンエステラーゼ阻害剤は、タクリン、ドネベジル、フベルジン A、ガラントミン、リバスタグミン、又はその組み合わせである。

20

【 0 1 3 0 】

本明細書に提供される製剤は、約 0 . 0 1 % から約 9 0 % まで、0 . 0 1 % から約 7 5 % まで、又は約 0 . 0 1 % から約 5 0 % まで、又は約 0 . 0 1 % から約 2 5 % まで、又は約 0 . 0 1 % から約 1 0 % まで、又は約 0 . 0 1 % から約 1 % w / w までの 1 種以上の乳化剤、湿潤剤又は懸濁剤を含み得る。これらの剤は、限定されるものではないが、ポリエチレンソルビタンモノオレエート(ポリソルベート 8 0)、ポリソルベート 2 0(ポリオキシエチレン(2 0)ソルビタンモノラウレート)、ポリソルベート 6 5(ポリオキシエチレン(2 0)ソルビタントリステアレート)、ポリオキシエチレン(2 0)ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン(2 0)ソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレン(2 0)ソルビタンモノステアレートを含む、限定されるものではないが、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪エステル又はポリソルベート；レシチン；アルギン酸；アルギン酸ナトリウム；アルギン酸カリウム；アルギン酸アンモニウム；アルギン酸カルシウム；プロパン - 1 , 2 - ジオールアルギネート；寒天；カラギーナン；ローカストビーンガム；グァーガム；トラガカント；アカシア；キサンタンガム；カラヤガム；ペクチン；アミド化ペクチン；リン酸アンモニウム；マイクロ結晶セルロース；メチルセルロース；ヒドロキシプロピルセルロース；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；エチルメチルセルロース；カルボキシメチルセルロース；脂肪酸のナトリウム、カリウム及びカルシウム塩；脂肪酸のモノ及びジグリセリド；脂肪酸のモノ及びジグリセリドの酢酸エステル；脂肪酸のモノ及びジグリセリドの乳酸エステル；脂肪酸のモノ及びジグリセリドのクエン酸エステル；脂肪酸のモノ及びジグリセリドの酒石酸エステル；脂肪酸のモノ及びジグリセリドのモノ及びジアセチル酒石酸エステル；脂肪酸のモノ及びジグリセリドの混合された酢酸及び酒石酸エステル；脂肪酸のスクロースエステル；スクログリセリド；脂肪酸のポリグリセロールエステル；ヒマシ油の重縮合脂肪酸のポリグリセロールエステル；脂肪酸のプロパン - 1 , 2 - ジオールエステル；ステアロイル - 2 乳酸ナトリウム；ステアロイル - 2 乳酸カルシウム；ステアロイルタートレート；ソルビタンモノステアレート；ソルビタントリステアレート；ソルビタンモノラウレート；ソルビタンモノオレエート；ソルビタンモノパルミテート；キラヤ抽出物；大豆油の二量体脂肪酸のポリグリセロールエステル；酸化重合大豆油、及びペクチン抽出物を含む。本明細書の特定の実施形態において、本製剤は、ポリソルベート 8 0、マイクロ結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び/又はデキストロースを含む。

30

40

50

【0131】

本製剤は、約0.01%から約90%まで、又は約0.01%から約75%まで、又は約0.01%から約50%まで、又は約0.01%から約25%まで、又は約0.01%から約10%まで、又は約0.01%から約1%までの1つ以上の薬理的に好適な賦形剤及び添加物を更に含み得る。賦形剤及び添加物は、一般的に薬理的活性を持たないか、或いは少なくとも望まれない薬理的活性を持たない。これらの薬剤の存在又は不存在、又はその濃度は本発明の本質的な特徴ではないが、これらの濃度は選択された薬剤によって変化し得る。賦形剤及び添加物は、限定されるものではないが、界面活性剤、保湿剤、安定剤、錯化剤、抗酸化剤、又は当分野で知られた他の添加物を含み得る。錯化剤は、限定されるものではないが、エチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)又はその塩、例えば、二ナトリウム塩、クエン酸、ニトリロトリ酢酸及びその塩を含む。

10

【0132】

本明細書に提供される製剤は、約0.01%から約90%まで、又は約0.01%から約75%まで、又は約0.01%から約50%まで、又は約0.01%から約25%まで、又は約0.01%から約10%まで、又は約0.01%から約1%までの1つ以上の溶媒又は共溶媒も含み得る。本明細書で使用される溶媒又は共溶媒は、限定されるものではないが、ヒドロキシル化溶媒又は他の薬学的に許容され得る極性溶媒、例えば、イソプロピルアルコールを含むアルコール、グリコール、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、及びポリオキシエチレンアルコールを含む。他の実施形態において、本発明の製剤は、1

20

【0133】

幾つかの実施形態において、本開示の化合物は、マイクロ結晶又はナノ結晶懸濁物として製剤化される。1つの実施形態において、懸濁物の溶媒は、水、生理食塩水、PBS緩衝液、Tween-20、Span-20又はその組み合わせである。懸濁物は、当分野で知られている方法を用いて、そして生物学的例2に実証されたとおり、本開示の化合物を溶媒に溶解するか、又は混合することにより調製される。

【0134】

治療法及び用途

幾つかの実施形態において、治療方法及び医薬製造のための使用もまた提供される。実験例に示されるように、本開示の化合物は、メマンチンに対して治療的に好ましい薬物動態特性を有する。例えば、生物学的例2は、約4時間の半減期を有するメマンチンとは異なり、化合物4の半減期は101時間であり、化合物3については169時間であり、化合物1については357時間であり、化合物2については長すぎて測定できなかったことを示す。これらの化合物の大幅に増加した半減期は、結晶性懸濁液の調製を可能にしたこれらの化合物の溶解性の低下に少なくとも部分的に起因する。したがって、本データは、本開示の化合物が、神経変性疾患並びに糖尿病性疾患及び疾病のようなメマンチンで適切に治療される疾患及び疾病の治療に有用であることを実証する。

30

【0135】

神経変性疾患は、神経細胞の進行性の変性及び/又は死をもたらす衰弱状態である。これは、運動(運動失調症)、又は精神機能(認知症)に問題を引き起こす。認知症は、疾患の最大の負担の原因であり、アルツハイマー病は症例の約60~70%を表す。アルツハイマー病に加えて、非限定的な例は、パーキンソン病(PD)及びPD関連疾患、プリオン病、運動ニューロン疾患(MND)、ハンチントン病(HD)、脊髄小脳失調症(SCA)、脊髄性筋萎縮症(SMA)、萎縮性脊髄炎、AIDS認知症、並びに血管性認知症も含む。

40

【0136】

1つの実施形態において、本開示は、神経変性疾患の症状を予防し、治療し、又は改善することを必要とするヒトにおける神経変性疾患の症状を予防し、治療し、又は改善するための方法を提供する。1つの実施形態において、本方法は、本開示の化合物、組成物及

50

び製剤の効果量を罹患体に投与することを含む。幾つかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載の式 (I) の化合物、或いは、本明細書に記載の式 (I) の化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩、並びに薬学的に許容され得る賦形剤又は担体を含む医薬組成物をヒトに投与することを含む。

【0137】

同様の実施形態において、神経変性疾患の症状を予防し、治療し、又は改善することを必要とするヒトにおける神経変性疾患の症状を予防し、治療し、又は改善するための医薬の製造における本開示の化合物、組成物又は製剤の使用が提供される。他の実施形態において、神経変性疾患の症状を予防し、治療し、又は改善することを必要とするヒトにおける神経変性疾患の症状を予防し、治療し、又は改善するための本開示の化合物、組成物又は製剤が提供される。

10

【0138】

他の実施形態において、神経変性疾患は、N - メチル - D - アスパラギン酸 (NMDA) 受容体に媒介される。他の実施形態において、神経変性疾患は、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、萎縮性脊髄炎、AIDS 認知症、血管性認知症又はその組み合わせからなる群から選択される。他の実施形態において、ヒトはアルツハイマー病の中程度から重度までの痴呆に罹患している。

【0139】

他の実施形態において、本開示は、糖尿病の症状を予防し、治療し、又は改善することを必要とするヒトにおける糖尿病の症状を予防し、治療し、又は改善するための方法を提供し、ここで、本方法は本明細書に記載の式 (I) の化合物、或いは本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその立体異性体、立体異性体の混合物、重水素化アナログ、互変異性体、溶媒和物若しくは薬学的に許容され得る塩、並びに薬学的に許容され得る賦形剤又は担体を含む医薬組成物をヒトに投与することを含む。更なる実施形態において、糖尿病は、タイプ I 又はタイプ II を含む。

20

【0140】

同様の実施形態において、糖尿病の症状を予防し、治療し、又は改善することを必要とするヒトにおける糖尿病の症状を予防し、治療し、又は改善するための医薬の製造における本開示の化合物、組成物又は製剤の使用が提供される。他の実施形態において、糖尿病の症状を予防し、治療し、又は改善することを必要とするヒトにおける糖尿病の症状を予防し、治療し、又は改善するための本開示の化合物、組成物又は製剤が提供される。

30

【0141】

医薬組成物を投与する方法は、当業者によく知られており、限定されるものではないが、経口、マイクロインジェクション、静脈内又は非経口投与を含む。組成物は、局所、経口又は部分的投与、並びに静脈内、皮下又は筋肉内投与が企図される。投与は、治療単位を通して、連続的又は間欠的に行うことができる。投与の最も有効な手段及び投与量を決定する方法は、当業者によく知られており、治療される癌及び罹患体並びに治療される治療対象体によって変化するであろう。治療する医師によって選択される用量レベル及びパターンで、単回投与又は複数回投与を行うことができる。

40

【0142】

例

本開示の化合物は、本明細書中に開示された方法、並びに本明細書中の開示が与えられれば明らかになるであろうその慣例的な改変及び当技術分野で知られた方法を用いて調製され得る。本明細書の教示に加えて、従来知られた合成方法が使用され得る。本明細書に記載される化合物の合成は、以下の例に記載されるように達成され得る。利用可能であれば、試薬は商業的に、例えばシグマアルドリッチ又は他の化学物質供給元から購入され得る。別段明記しない限り、以下の反応のための出発物質は、商業的供給源から得ることができる。

【0143】

50

本発明に関連する例を以下に説明する。ほとんどの場合、代替技術を使用することができる。本例は説明のためのものであり、本発明の範囲を制限又は限定するものではないことが企図される。典型的又は好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力等）が与えられている場合、別段明記しない限り、他のプロセス条件を使用することもできる。最適な反応条件は、使用される特定の反応物又は溶媒によって変化し得るが、そのような条件は、当業者によって通常の最適化手順により決定され得る。

【 0 1 4 4 】

^1H 核磁気共鳴（NMR）分光法を実施し、別段明記しない限り室温付近で記載の溶媒中でスペクトルを得た。全ての場合において、NMRデータは提案された構造と一致して

10

【 0 1 4 5 】

化合物の調製

出発物質の調製方法が記載されていない場合、これらは市販されているか、文献で知られているか、又は標準的な手順を用いて当業者によって容易に入手可能である。

【 0 1 4 6 】

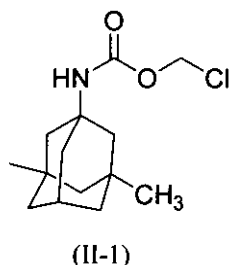
例 1

化合物 II - 1 の合成

【 0 1 4 7 】

【 化 2 2 】

20



【 0 1 4 8 】

250 mL のフラスコに、メマンチン（6.47 g、30 mmol）、トリエチルアミン（6.66 g、66 mmol）及び60 mLの酢酸エチルを添加した。混合物を0で攪拌した。次いで、クロロギ酸クロロメチル（4.26 g、33 mmol）を滴下し、混合物を0で5時間反応させた。反応が完了した後、水（100 mL）を滴下して反応をクエンチし、次いで混合物を室温まで加熱し、30分間攪拌し、有機層を分離し、飽和NaHCO₃（100 mL）、0.5 MのHCl（100 mL）及び水（100 mL）で洗浄した。得られた有機層を濃縮して残留DCMを除去し、黄色の油を得た。油にアセトニトリル（12 mL）を添加し、室温で攪拌し、1時間の攪拌の後、白色の固体が沈殿した。それを濾過し、濾液を蒸留し、油を得た。油をカラムクロマトグラフィーによって精製し、46.7%の収率で無色の油を得た（3.8 g）。

30

【 0 1 4 9 】

40

LC-MS：M+Na：294，M+H：272； ^1H NMR（400 MHz，CDCl₃）：5.71（s，1H）、4.81（s，1H）、2.17（s，1H）、1.80（s，1H）、1.66-1.54（m，2H）、1.38（d，J=12.4 Hz，1H）、1.30（d，J=12.3 Hz，1H）、1.22-1.11（m，1H）、0.87（s，3H）。

【 0 1 5 0 】

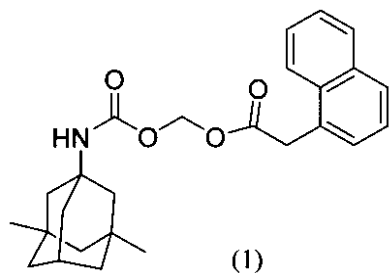
例 2

化合物 1 の合成

【 0 1 5 1 】

50

【化 2 3】



【0152】

10

100 mL のフラスコに、化合物 II - 1 (2.0 g、7.35 mmol)、酢酸 (1.50 g、8.09 mmol)、トリエチルアミン (0.89 g、8.82 mmol)、NaI (0.55 g、3.67 mmol) 及び DMF (8 mL) を添加した。混合物を 85 °C まで加熱した。2 時間反応した後、TLC によって反応物を検出した。完全に反応した後、混合物を室温まで冷却し、続いて水 (30 mL) 及び酢酸エチル (30 mL) の添加を行い、次いで、30 分間撹拌した。分離した有機層を飽和 NaHCO₃ (30 mL)、0.5 M の HCl (30 mL) 及び水 (30 mL) で洗浄した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して褐色の油を得た (1.1 g)。油をカラムクロマトグラフィーによって精製し、12.9 % の収率で白色の固体を得た (0.4 g)。

【0153】

20

LC-MS: M + Na: 444; M + K: 460, 2M + Na: 865; ¹H NMR (600 MHz, DMSO): 8.00 - 7.90 (m, 2H)、7.88 (dt, J = 7.0, 3.6 Hz, 1H)、7.61 - 7.50 (m, 2H)、7.49 - 7.44 (m, 2H)、7.28 (s, 1H)、5.63 (s, 2H)、4.19 (s, 2H)、2.09 (d, J = 14.5 Hz, 1H)、1.68 (s, 2H)、1.49 (q, J = 12.2 Hz, 4H)、1.27 (dd, J = 31.4, 11.4 Hz, 4H)、1.08 (d, J = 12.2 Hz, 2H)、0.82 (s, 6H)。

【0154】

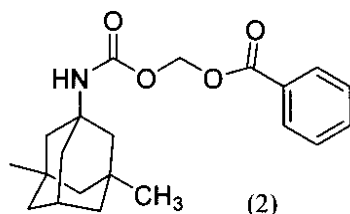
例 3

化合物 2 の合成

30

【0155】

【化 2 4】



【0156】

40

100 mL のフラスコに、化合物 II - 1 (2.0 g、7.35 mmol)、安息香酸 (0.98 g、8.09 mmol)、トリエチルアミン (0.89 g、8.82 mmol)、NaI (0.55 g、3.67 mmol) 及び DMF (8 mL) を添加した。混合物を 85 °C まで加熱し、2 時間反応させた後、反応物を TLC で検出した。完全に反応した後、混合物を室温まで冷却し、続いて水 (30 mL) 及び酢酸エチル (30 mL) の添加を行い、30 分間撹拌した。次いで分離された有機層を飽和 NaHCO₃ (30 mL)、0.5 M の HCl (30 mL) 及び水 (30 mL) で洗浄した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して褐色の油を得た (1.2 g)。油をカラムクロマトグラフィーによって精製し、26.6 % の収率で白色の固体を得た (0.7 g)。

【0157】

LC-MS: M + Na: 381, 2M + Na: 737; ¹H NMR (600 MHz,

50

DMSO) 8.02 - 7.92 (m, 2H)、7.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H)、7.56 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)、7.33 (s, 1H)、5.85 (s, 2H)、2.06 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H)、1.69 (s, 2H)、1.51 (q, $J = 11.8$ Hz, 4H)、1.26 (dd, $J = 32.6$ 、 11.8 Hz, 4H)、1.08 (s, 2H)、0.80 (s, 6H)。

【0158】

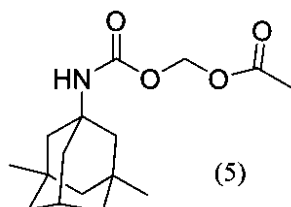
例 4

化合物 5 の合成

【0159】

【化25】

10



【0160】

100 mL のフラスコに、化合物 II - 1 (3.0 g、11.04 mmol)、酢酸 (0.7 g、11.59 mmol)、トリエチルアミン (1.34 g、13.25 mmol)、NaI (0.83 g、5.52 mmol) 及び DMF (12 mL) を添加した。混合物を 85 °C まで加熱した。2 時間反応した後、反応物を TLC で検出した。完全に反応した後、混合物を 60 °C まで冷却し、続いて水 (30 mL) 及び酢酸エチル (30 mL) の添加を行い、30 分間撹拌した。次いで有機層を分離し、水性層を EA (30 mL) で抽出した。併せた有機層を、水 (30 mL) で 2 回洗浄し、分離し、減圧下で濃縮して褐色の油を得た (1.2 g)。油にアセトニトリル (15 mL) を添加し、得られた混合物を 0 °C で 1 時間撹拌し、白色の固体が沈殿した。次いで、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して黄色の油を得た (2.0 g)。油をカラムクロマトグラフィーによって精製し、21.5 % の収率で黄色の油を得た (0.7 g)。

20

【0161】

LC-MS: $M + Na$: 318, $2M + Na$: 613; 1H NMR (600 MHz, DMSO) 7.27 (s, 1H)、5.57 (s, 2H)、2.12 - 1.97 (m, 4H)、1.69 (s, 2H)、1.51 (q, $J = 11.9$ Hz, 4H)、1.29 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H)、1.24 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H)、1.15 - 1.00 (m, 2H)、0.81 (s, 6H)。

30

【0162】

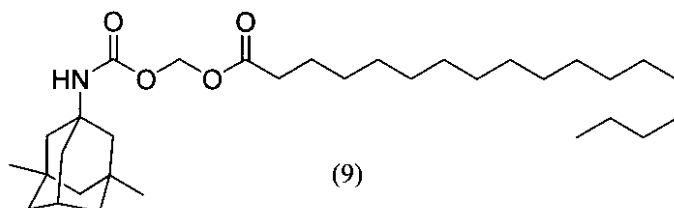
例 5

化合物 9 の合成

【0163】

【化26】

40



【0164】

100 mL のフラスコに、化合物 II - 1 (3.0 g、11.04 mmol)、ステアリン酸 (3.3 g、11.59 mmol)、トリエチルアミン (1.34 g、13.25 mmol)、NaI (0.83 g、5.52 mmol) 及び DMF (12 mL) を添加した。混合物を 85 °C まで加熱した。2 時間反応した後、反応物を TLC で検出した。完全

50

に反応した後、混合物を60℃まで冷却し、続いて水(30 mL)及びトルエン(30 mL)の添加を行い、30分間撹拌した。次いで有機層を分離し、水性層をトルエン(30 mL)で抽出し、併せた有機層を、水(30 mL)で2回洗浄し、分離し、減圧下で濃縮して褐色の油を得た。油にアセトニトリル(15 mL)を添加し、得られた混合物を室温で1時間撹拌し、白色の固体が沈殿した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して黄色の油を得た(2.2 g)。油をカラムクロマトグラフィーによって精製し、7%の収率で白色の固体を得た(0.4 g)。

【0165】

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO) 7.28 (s, 1H)、5.58 (s, 2H)、2.31 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H)、2.10 - 2.05 (m, 1H)、1.69 (s, 2H)、1.50 (dd, $J = 20.9, 10.4\text{ Hz}$, 7H)、1.33 - 1.14 (m, 31H)、1.09 (s, 2H)、0.86 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H)、0.80 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 6H)。

10

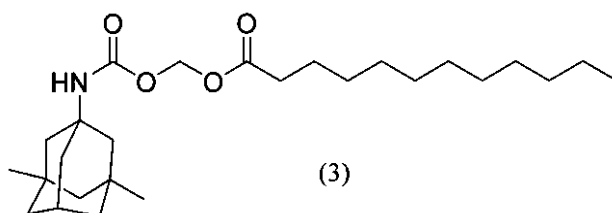
【0166】

例6

化合物3の合成

【0167】

【化27】



20

【0168】

100 mLのフラスコに、化合物II-1(2.0 g、7.35 mmol)、ラウリン酸(1.55 g、8.09 mmol)、トリエチルアミン(0.89 g、8.82 mmol)、NaI(0.55 g、3.67 mmol)及びDMF(12 mL)を添加した。混合物を85℃まで加熱した。2時間反応した後、反応物をTLCで検出した。完全に反応した後、混合物を60℃まで冷却し、続いて水(30 mL)及びトルエン(30 mL)の添加を行い、30分間撹拌した。次いで、有機層を分離し、水性層をトルエン(30 mL)で抽出し、併せた有機層を水(30 mL)で2回洗浄し、有機層を分離し、減圧下で濃縮して褐色の油を得た。油にアセトニトリル(15 mL)を添加し、得られた混合物を室温で1時間撹拌して白色の固体が沈殿し、次いで混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して黄色の油を得た(1.8 g)。油をカラムクロマトグラフィーによって精製し、9.4%の収率で白色の固体を得た(0.3 g)。

30

【0169】

LC-MS: $M + Na$: 458; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO) 7.26 (s, 1H)、5.57 (s, 2H)、2.31 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H)、2.06 (dd, $J = 12.1, 9.3\text{ Hz}$, 1H)、1.68 (s, 2H)、1.50 (q, $J = 11.9\text{ Hz}$, 6H)、1.33 - 1.15 (m, 20H)、1.08 (d, $J = 13.8\text{ Hz}$, 2H)、0.86 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H)、0.80 (s, 6H)。

40

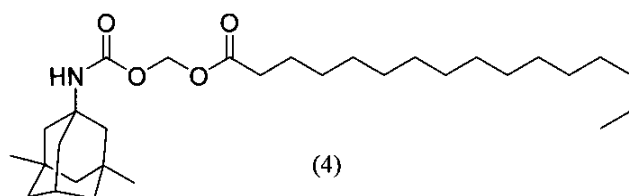
【0170】

例7

化合物4の合成

【0171】

【化 2 8】



【 0 1 7 2 】

100 mL のフラスコに、化合物 II - 1 (2.0 g、7.35 mmol)、パルミチン酸 (1.98 g、8.09 mmol)、トリエチルアミン (0.89 g、8.82 mmol)、NaI (0.55 g、3.67 mmol) 及び DMF (12 mL) を添加した。混合物を 85 °C まで加熱した。2 時間反応した後、反応物を TLC で検出した。完全に反応した後、混合物を 60 °C まで冷却し、続いて水 (30 mL) 及びトルエン (30 mL) の添加を行い、30 分間撹拌した。次いで、有機層を分離し、水性層をトルエン (30 mL) で抽出し、併せた有機層を水 (30 mL) で 2 回洗浄し、有機層を分離し、減圧下で濃縮して褐色の油を得た。油にアセトニトリル (15 mL) を添加し、混合物を室温で 1 時間撹拌して白色の固体が沈殿し、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して黄色の油を得た (1.1 g)。油をカラムクロマトグラフィーによって精製し、5.5 % の収率で白色の固体を得た (0.2 g)。

【 0 1 7 3 】

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO) 7.28 (s, 1H)、5.58 (s, 2H)、2.31 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H)、2.10 - 2.02 (m, 1H)、1.69 (s, 2H)、1.58 - 1.41 (m, 7H)、1.26 (d, $J = 21.8\text{ Hz}$, 27H)、1.08 (d, $J = 12.8\text{ Hz}$, 2H)、0.86 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H)、0.80 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 6H)。

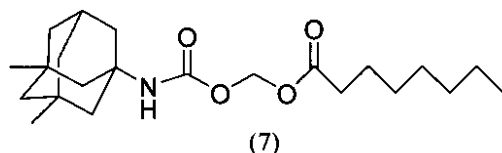
【 0 1 7 4 】

例 8

化合物 7 の合成

【 0 1 7 5 】

【化 2 9】



【 0 1 7 6 】

100 mL のフラスコに、化合物 II - 1 (7.5 g、27.5 mmol)、オクタン酸 (7.92 g、55 mmol)、トリエチルアミン (2.07 g、13.8 mmol)、NaI (3.06 g、30.25 mmol) 及び EA (75 mL) を添加した。混合物を 60 °C まで加熱し、24 時間反応させた後、反応物を TLC で検出した。完全に反応した後、混合物を 30 °C まで冷却し、濾過し、濾液を、飽和 K_2CO_3 及び水で洗浄し、分離した有機層を 40 °C で 1 時間濃縮して 58 % の収率で黄色の油を得 (6 g)、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、40 % の収率で油を得た (2.6 g)。

【 0 1 7 7 】

LC-MS: $\text{M} + \text{Na}$: 402; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) 7.26 (s, 1H)、5.58 (s, 2H)、2.32 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H)、2.07 (s, 1H)、1.69 (s, 2H)、1.51 (s, 6H)、1.25 (s, 12H)、1.09 (s, 2H)、0.86 (s, 3H)、0.81 (s, 6H)。

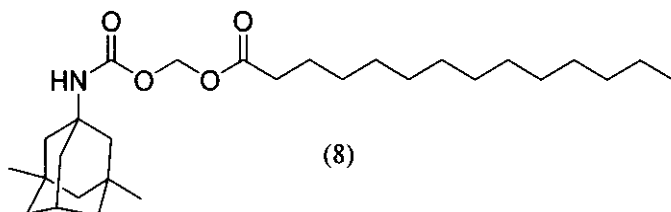
【 0 1 7 8 】

例 9

化合物 8 の合成

【 0 1 7 9 】

【 化 3 0 】



10

【 0 1 8 0 】

100 mL のフラスコに、化合物 II - 1 (15 g、55 mmol)、テトラデカン酸 (25.1 g、110 mmol)、トリエチルアミン (6.1 g、60.5 mmol)、NaI (4.13 g、27.5 mmol) 及び EA (150 mL) を添加した。混合物を 60 °C まで加熱し、24 時間後、反応物を TLC で検出した。完全に反応した後、混合物を 30 °C まで冷却し、濾過した、濾液を減圧下で濃縮して黄色の油を得た。油にアセトニトリル (200 mL) を添加し、それを 10 °C で 1 時間攪拌し、濾過し、濾液を 40 °C で 1 時間濃縮して黄色の油を得た (16 g)。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、50 % の収率で白色の粘着性物質を得た (8 g)。

【 0 1 8 1 】

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) 7.26 (s, 1H)、5.58 (s, 2H)、2.31 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H)、2.07 (s, 1H)、1.69 (s, 2H)、1.51 (t, $J = 8.3\text{ Hz}$, 6H)、1.33 - 1.19 (m, 24H)、1.09 (s, 2H)、0.89 - 0.78 (m, 9H)。

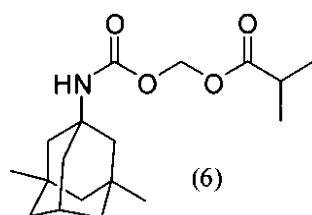
【 0 1 8 2 】

例 10

化合物 6 の合成

【 0 1 8 3 】

【 化 3 1 】



30

【 0 1 8 4 】

100 mL のフラスコに、化合物 II - 1 (3.6 g、13.3 mmol)、イソ酪酸 (1.76 g、110 mmol)、DIPEA (2.58 g、20 mmol)、NaI (0.4 g、2.66 mmol) 及び EA (36 mL) を添加した。混合物を 70 °C で加熱し、18 時間後、反応物を TLC で検出した。完全に反応した後、混合物を 25 °C まで冷却し、続いて水 (36 mL) の添加を行い、30 分間攪拌し、分離した有機層を飽和 NaHCO_3 で洗浄し、有機層を分離し、減圧下で 50 °C で濃縮して 90.9 % の収率で黄色の固体を得た (3.9 g)。粗生成物をエタノール中に溶解し、溶液を 25 °C で攪拌し、0.5 V の水をゆっくりと加え、30 分間攪拌した。混合物は懸濁物を生成し、それを濾過し、濾過ケーキを減圧下、50 °C で 16 時間乾燥して 44.9 % の収率で白色の固体を得た (1.75 g)。

40

【 0 1 8 5 】

LC-MS: $M + Na$: 346; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) 7.27 (s, 1H)、5.59 (s, 2H)、2.57 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H)、2.08 (s, 1H)、1.69 (s, 2H)、1.51 (s, 4H)、1.33 - 1.21 (

50

m, 4 H)、1.08 (d, J = 7.0 Hz, 8 H)、0.81 (s, 6 H)。

【0186】

生物学的実験

生物学的例1. ヒト肝細胞のミクロソームにおける安定性

この例は、本開示の種々の化合物のヒト肝細胞のミクロソーム内における、メマンチンである活性アダマンタン化合物への変換を調査し、本開示の化合物がこのような条件下で遅い変換率及び高い安定性を維持することを実証している。

【0187】

材料及び方法

分析LC/MS/MSシステム：アジレント1200シリーズ真空脱気装置、デュアルインジェクションポンプ、オリフィスオートサンプラー、カラムインキュベーター、帯電スプレーイオン化(ESI)ソース、及びアジレントG6430三段四重極質量分析計。定量的分析は、以下のMRM変換パラメータでMRMモードにおいて実行した。

【表B】

表B

多重反応検出スキャン	180.2→163.1
フラグメンテーション電圧	15 V
キャピラリー電圧	3500 V
乾燥温度	350 °C
噴霧	40 psi
乾燥流量	9 L/分

【0188】

分析Agilent Poroshell HPH-C18: 2.1 × 50 mm、2.7 µmカラム、20 µLの試料を注入した。条件：ギ酸アンモニウム + 0.1%ギ酸(A)及びメタノール + 2 mMギ酸アンモニウム + 0.1%ギ酸(B)を含む移動相。流量は、0.3 mL/分であった。移動相の勾配は以下のとおりである。

【表C】

表C

時間	移動相B勾配
0.3分	10%
1.2分	75%
1.8分	90%
2.8分	95%
2.9分	10%
4.0分	停止

【0189】

アジレント6330シリーズLC/MS/MS分光計は、G1312Aバイナリ注入ポンプ、G1367A自動サンプラー及びMS/MS検出器を備えていた。LC/MS/MSはESIソースとともに用いた。好適な陽イオンモデル処理及びMRM変換を各分析物について用い、最適な分析のために標準溶液を用いた。アジレントPoroshell HPH-C18カラムを分析中に100 × 4.6 mm I.D.、5 µmの仕様で用いた。移動相は、ギ酸アンモニウム + 0.1%ギ酸(A)及びメタノール + 2 mMギ酸アンモニウム + 0.1%ギ酸(B)を含む。流量は、0.3 mL/分であり；カラム温度は、40

に維持した；20 μLの試料を注入した。

【0190】

ヒト肝ミクロソームインキュベーションシステムを試験に使用した。インキュベーション混合物はヒト又はラットの肝臓ミクロソーム（0.5 mgタンパク質/mL）を含み、試験した化合物は1 μMで提供された。化合物をDMSOに溶解し、アセトニトリル水で希釈し、肝臓微小粒子リン酸カリウム緩衝溶液（pH = 7.4）の混合物と混合した。上記操作を湿った氷上で行い、37 °Cの恒温インキュベーター内でインキュベートした。異なる時点において（0、60及び120分）、反応を止めるために氷冷したアセトニトリルを添加した。反応中、NADPHを添加せず、その変換におけるエステラーゼの効果を調べた。試料をLC/MS/MS分析を行うまで-80 °Cで保存した。

10

【0191】

ヒト肝ミクロソーム中の、メマンチンである活性アダマンタン化合物への本開示の化合物の変換を、LC/MS/MSにより決定した。

【0192】

結果

表1は、上記例で調製した特定の化合物の安定試験の結果を示す。試験した化合物はヒト肝細胞のミクロソームにおいて、かなり遅い速度で、メマンチンである活性アダマンタン化合物に変換した。メマンチン（MJG）をコントロールとして用いた。これらの試験化合物はこれらの条件下で非常に安定であった。

20

【0193】

【表1】

表1.ヒト肝細胞のミクロソームにおける試験化合物の安定性

インキュベート時間 (分)	残存又は改変活性アダマンタン化合物の割合(%)				
	MJG	化合物1	化合物2	化合物3	化合物4
0 (4 °C)	100	9	16	0.7	0.4
0 (37 °C)	90	14	67	3.3	2
60 (37 °C)	98	108	134	35.6	25.3
120 (37 °C)	98	101	118	35.6	34

【0194】

30

生物学的例2．インビボ薬物動態試験

この例は、本開示の種々の化合物の薬物動態に関するインビボ試験、及びメマンチンである活性アダマンタン化合物へのそれらの遅く安定した変換を記載する。

【0195】

材料及び方法

分析LC/MS/MSシステム：アジレント1200シリーズ真空脱気装置、デュアルインジェクションポンプ、オリフィスオートサンプラー、カラムインキュベーター、帯電スプレーイオン化（ESI）ソース、及びアジレント6430三段四重極質量分析計。定量的分析は、以下のMRM変換パラメータを有するMRMモードで実行した。

【表D】

40

表D

多重反応検出スキャン	180.2→163.1
フラグメンテーション電圧	15 V
キャピラリー電圧	3500 V
乾燥温度	350 °C
噴霧	40 psi
乾燥流量	9 L/分

50

【 0 1 9 6 】

W a t e r s X B r i d g e T M C 1 8、2 . 1 × 3 0 m m、3 . 5 μ M カラム；2 0 μ L の試料を各流路に注入した。条件：移動相は、ギ酸アンモニウム + 2 m M ギ酸アンモニウム + 0 . 1 % ギ酸 (A) 及びメタノール + 2 m M ギ酸アンモニウム + 0 . 1 % ギ酸 (B) を含む。流量は、0 . 3 5 m L / 分であった。移動相の勾配は以下のとおりである。

【表 E】

表E

時間	移動相B勾配
0.8 分	10 %
1.4 分	75 %
2.6 分	95 %
2.7 分	10 %
3.5 分	停止

10

【 0 1 9 7 】

分析のために、アジレント 6 3 3 0 シリーズ L C / M S / M S 分光計に含まれる追加の機器及び試薬が G 1 3 1 2 A バイナリ注入ポンプ、G 1 3 6 7 A オートサンプラー及び M S / M S 検出器に備えられていた。L C / M S / M S 分光計は E S I ソースを備えていた。適切なカチオンモデル処理及び M R M 変換を、最適な分析のために標準溶液を用いる各分析物について使用した。W a t e r s X B r i d g e T M C 1 8 を 2 . 1 × 3 0 m m、3 . 5 μ M の仕様で用いた。反応は、ギ酸アンモニウム + 2 m M ギ酸アンモニウム + 0 . 1 % ギ酸 (A) 及びメタノール + 2 m M ギ酸アンモニウム + 0 . 1 % ギ酸 (B) で行った。流量は、0 . 3 5 m L / 分であった。カラム温度は、4 0 に維持した；1 0 μ L の試料を注入した。

20

【 0 1 9 8 】

結果

この例では、種々の本開示の化合物のラットにおける薬物動態学的研究を実施した。化合物は、粉碎し、ふるい掛けすることを含む前処理に供し、次いで T w e e n - 2 0 及び / 又は S p a n - 2 0 に溶解及び分散させることにより生成した混合物に添加した。混合物を均一に分散させて、固定した。投与後に、懸濁物をボールミルで粉碎した。メマンチン (M J G、1 7 . 5 m g / k g) 又は試験化合物 (7 5 又は 3 7 . 5 m g / k g) を筋肉内投与によって投与した。0 . 2 5、1、2、5、7、2 4、4 8、7 2、9 6、1 2 0、1 4 及び 1 9 6 時間の時点で全血を回収し、1 2 , 0 0 0 g で 2 分間遠心した。血漿を回収し、- 2 0 又は - 7 0 で、L C / M S / M S 分析が行われるまで保存した。

30

【 0 1 9 9 】

表 2 は、ラットにおける化合物の薬物動態 (P K) データを提供する。化合物は、ピーク時間 (T m a x)、半減期 (T _{1/2}) 及び暴露 (A U C l a s t) に関して、非常に優れた薬物動態学的特性を示し、放出特性を持続させた。吸収及び放出曲線はコントロール (溶液中のメマンチン) よりもより平坦であった。T m a x は、2 ~ 1 8 0 時間であった。1 9 6 時間では、メマンチン濃度は約 3 n g / m L 以上に維持された。

40

【 0 2 0 0 】

【表 2】

表2.化合物のIn vivoにおける薬物動態特性

試料	製剤	投与量 (mg/kg)	AUClast (h*ng/ml)	Cmax (ng/ml)	T1/2 (h)	Tmax (h)
MJG	溶液	17.5	11767	1945	4	1.33
化合物1	懸濁液	75	3860	33.57	357	24
化合物2	懸濁液	75	4718	38.2	N/A*	180
化合物3	懸濁液	75	9910	519.3	169	2
化合物4	懸濁液	37.5	1227	30.87	101	5.67

* N/A: 濃度曲線が平らであったため、得られていない

10

【0201】

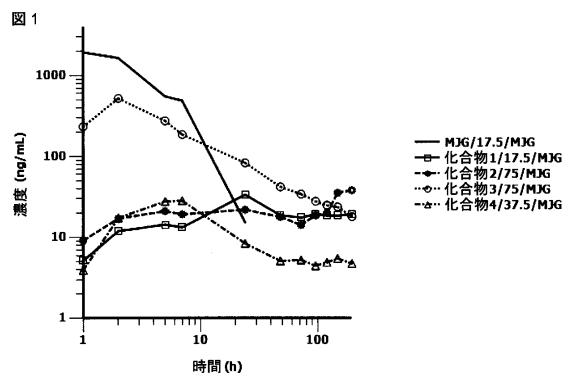
本明細書に開示したメマンチン誘導体は、懸濁液中において、メマンチン（溶液中）と比較して減少した溶解性を示し、インビボにおいて好都合な徐放特性を示した。したがって、これらの例は、本開示の化合物が、メマンチンである活性アダマンタン化合物のゆっくりとして、かつ安定した放出を提供し、それ故、疾患を治療するのに有用であり、メマンチンと比較して有効性が改善され、かつ副作用が減少されていることを実証している。

【0202】

好ましい実施形態の代表としての本明細書に記載された方法及び改変物は、例示的なものであり、本開示の範囲を限定を意図するものではない。したがって、追加の実施形態は、開示の範囲内であり、特許請求の範囲内である。

20

【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/473 (2006.01)		A 6 1 K 31/473	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)		A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/4418 (2006.01)		A 6 1 K 31/4418	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)		A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/14 (2006.01)		A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
		A 6 1 P 3/10	

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 へ、ビフェイ

中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク

(72)発明者 ファン、ユピン

中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク

(72)発明者 ル、フィシオン

中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク

(72)発明者 リウ、グアンユアン

中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク

(72)発明者 ワン、ゾンキン

中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク

(72)発明者 ルオ、ゾンファ

中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 中国特許出願公開第 1 0 1 6 3 4 8 5 9 (C N , A)

特表 2 0 0 3 - 5 2 3 9 8 9 (J P , A)

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2 0 1 1 年, 19(13), 3935-3944

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C 0 7 C

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)