(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-510249
(P2024-510249A)
(43)公表日　令和6年3月6日(2024.3.6)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4035(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4035	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/453(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/453	
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ	*25/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全130頁）

(21)出願番号　特願2023-556900(P2023-556900)
(86)(22)出願日　令和4年3月17日(2022.3.17)
(85)翻訳文提出日　令和5年11月8日(2023.11.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/020687
(87)国際公開番号　WO2022/197885
(87)国際公開日　令和4年9月22日(2022.9.22)
(31)優先権主張番号　63/163,546
(32)優先日　令和3年3月19日(2021.3.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　511245064
コグニション セラピューティクス インク.
アメリカ合衆国、１５２０３ ペンシルバニア州、ピッツバーグ、２４０３ シドニー ストリート、スイート ２６１
(74)代理人　100104411
弁理士　矢口 太郎
(72)発明者　カッジャーノ、アンソニー
アメリカ合衆国、１５２０３ ペンシルバニア州、ピッツバーグ、２４０３ シドニー ストリート、スイート ２６１
(72)発明者　カタラノ、スーザン エム.
アメリカ合衆国、１５２０３ ペンシルバニア州、ピッツバーグ、２５１７エー
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　神経疾患を治療するための組成物およびその方法

(57)【要約】
【要約】
【解決手段】　本開示は、神経疾患を処置する方法において、それを必要とする対象に、本明細書に記載される任意の実施形態による治療有効量の化合物または医薬組成物を投与することを含む、方法に関する。本開示は、パーキンソン病およびレビー小体型認知症を治療する方法であって、それを必要とする被験体に、本明細書に記載される任意の実施形態による治療有効量の化合物または医薬組成物を投与することを含む、方法に関する。
【選択図】　図１Ｅ

E

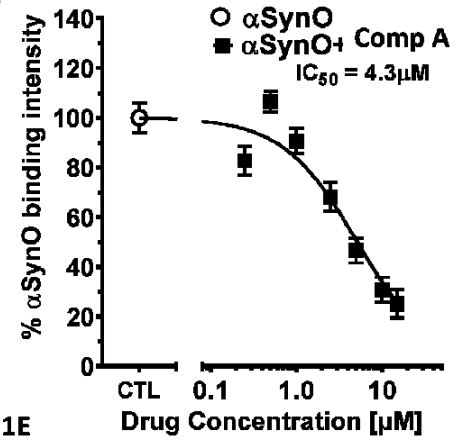
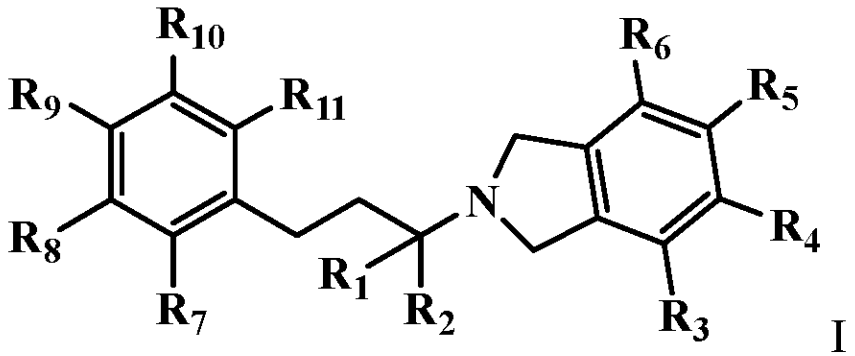


FIG. 1E

【特許請求の範囲】
【請求項１】
神経疾患を治療する方法であって、当該治療を必要とする被験体に、治療有効量の、以下からなる群より選択される化合物を投与することを有し、
Ａ．式Ｉの化合物、
【化１】



Ｉ

またはその薬学的に許容される塩であり：
式中：
R_1およびR_2の各々は、独立して、Ｈ、C_1－C_6アルキル、またはCH_2OR'から選択される。ここで、R_1、およびR_2に存在する場合、各Ｒ'は、独立して、ＨまたはC_1－C_6アルキルであり；
R_3、R_4、R_5、およびR_6の各々は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、ＯＨ、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、Ｏ（C_1－C_6アルキル）からなる群より独立して選択される、OCF_3、OCH_2CH_2OH、Ｏ（C_1－C_6アルキル）ＯＨ、Ｏ（C_1－C_6ハロアルキル）、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、CF_3、ＣＮ、NO_2、NH_2、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6ヒドロキシアルキル、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ－C_{37}シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、CO_2R'、Ｃ（Ｏ）Ｒ'、ＮＨ（C_1－C_4アルキル）、Ｎ（C_1－C_4アルキル）$_2$、ＮＨ（C_3－C_7シクロアルキル）、ＮＨＣ（Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、ＣＯＮＲ'$_2$、ＮＣ（Ｏ）Ｒ'、ＮＳ（Ｏ）$_n$Ｒ'、Ｓ（Ｏ）$_n$ＮＲ'$_2$、Ｓ（Ｏ）$_n$Ｒ'、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_4アルキル）、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ'）$_2$、Ｃ（Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、およびＣ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_4アルキル）；ここで、R_3、R_4、R_5、およびR_6に存在する場合、各Ｒ'は、Ｈ、CH_3、CH_2CH_3、C_3－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、または任意選択で置換されたアリール、アルキルアリール、ピペラジン－１－イルからなる群より独立して選択される、ピペリジン－１－イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、C_1－C_6アルコキシ、ＮＨ（C_1－C_4アルキル）、およびＮ（C_1－C_4アルキル）$_2$、ここで、任意選択で置換された基は、C_1－C_6アルキルまたはC_2－C_7アシルから選択され；
またはR_3およびR_4は、それらが結合しているＣ原子と一緒になって、４員、５員、６員、７員または８員のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルを形成し、ＯＨから独立して選択される１個、２個、３個、４個、または５個の置換基で任意に置換されている、アミノ、ハロ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6ハロアルコキシ、アリール、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、およびヘテロシクロアルキル、またはR_3およびR_4が連結して－Ｏ－C_1－C_2メチレン－Ｏ－基を形成し；

またはR4およびR5は、それらが結合しているC原子と一緒になって、4員、5員、6員、7員または8員のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルを形成し、OHから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で任意に置換されている、アミノ、ハロ、C、C1－6アルキル、C1－C6ハロアルキル、C1－C6アルコキシ、C1－C6ハロアルコキシ、アリール、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、およびヘテロシクロアルキル、またはR4、R5が連結して－O－C1－2メチレン－O－基を形成するものから独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換され；

R7、R8、R9、R10、およびR11の各々は、H、C1－C6アルキル、OH、OCH3、OCH（CH3）2、OCH2CH（CH3）2、OC（CH3）3、O（C1－C6アルキル）からなる群より独立して選択される、OCF3、OCH2CH2OH、O（C1－C6アルキル）OH、O（C1－C6ハロアルキル）、O（CO）R'、F、Cl、Br、I、CF3、CN、NO2、NH2、C1－C6ハロアルキル、C1－C6ヒドロキシアルキル、C1－C6アルコキシC1－C6アルキル、アリール、ヘテロアリール、C3－C7シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、CO2R'、C（O）R'、NH（C1－C4アルキル）、N（C1－C4アルキル）2、NH（C3－C7シクロアルキル）、NHC（O）（C1－C4アルキル）、CONR'2、NC（O）R'、NS（O）nR'、S（O）nNR'2、S（O）nR'、C（O）O（C1－C4アルキル）、OC（O）N（R'）2、C（O）（C1－C4アルキル）、およびC（O）NH（C1－C4アルキル）；ここで、R7、R8、R9、R10、およびR11に存在する場合、各R'は、H、CH3、CH2CH3、C3－C6アルキル、C1－C6ハロアルキルからなる群より独立して選択される、アリール、アルキルアリール、ピペラジン－1－イル、ピペリジン－1－イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、C1－C6アルコキシ、NH（C1－C4アルキル）、およびN（C1－C14アルキル）2であり；

またはR7およびR8は、それらが結合しているNまたはC原子と一緒になり、4員、5員、6員、7員または8員のシクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、この基は、OH、アミノ、ハロ、C1－C6アルキル、CCハロアルキル、Cアルコキシから独立して選択される1、2、3、4、OH、アミノ、ハロ、C1－C6アルキル、C1－C6ハロアルキル、C1－C6アルコキシ、C1－C6ハロアルコキシ、アリール、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、ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されているか、またはR7、R8が連結して－O－C1－2メチレン－O－基を形成し；

またはR8およびR9は、それらが結合しているNまたはC原子と一緒になって、4員、5員、6員、7員または8員のシクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、この基は、OH、アミノ、ハロ、C1－C6アルキル、C1－C6ハロアルキル、Cアルコキシから独立して選択される1、2、3、4、OH、アミノ、ハロ、C1－C6アルキル、C1－C1－6ハロアルキル、C1－C6アルコキシ、C1－C6ハロアルコキシ、アリール、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、ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意に置換されているか、またはR8、R9が連結して－O－C1－2メチレン－O－基を形成し；

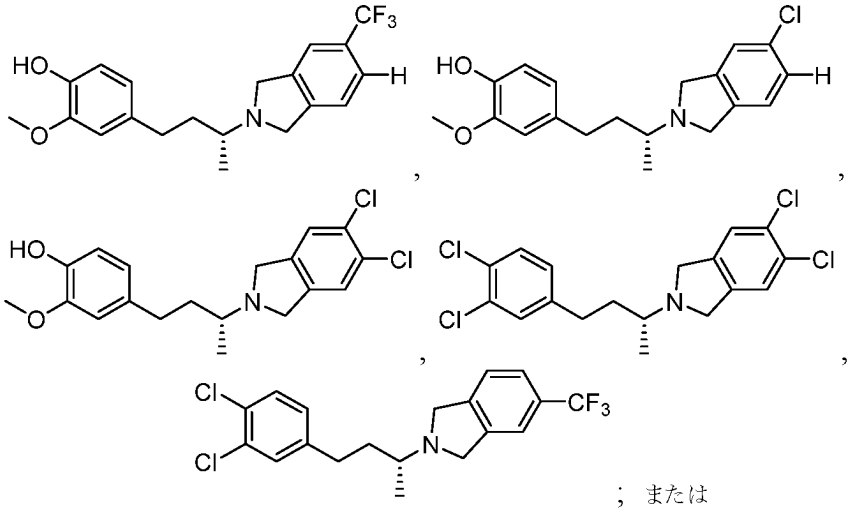
各nは独立して0、1または2であり；

ただし、R7、R8、R9、R10、およびR11はすべてHではない；および

ただし、

以下の化合物またはその薬学的に許容される塩は除き：

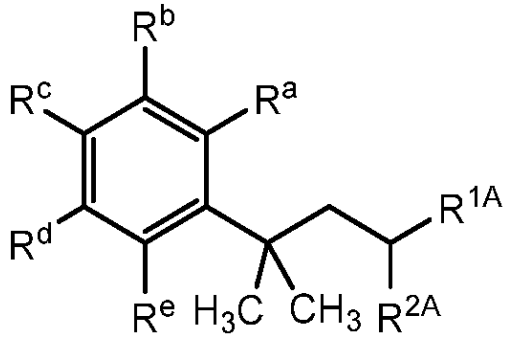
【化２】



；または

Ｂ．式ＩＡの化合物であり、

【化３】



IA

またはその薬学的に許容される塩であり：

式中、

R^a、R^b、R^c、R^dおよびR^eの各々は、独立して、Ｈ、ヒドロキシル、Ｃｌ、Ｆ、メチル、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、Ｏ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＦ$_3$、ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、およびモルホリノからなる群から選択され；

R^{1A}は、水素、アルキル、フェニル、または－ＣＨ＝Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$からなる群から選択され；および

R^{2A}は、任意に置換された環状アミノ基である、方法。

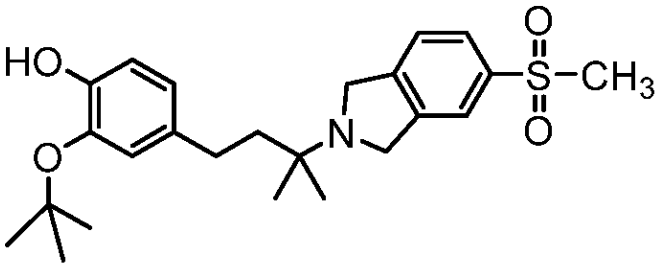
【請求項２】

請求項１に記載の方法において、化合物が式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩である、方法。

【請求項３】

請求項１に記載の方法において、化合物が以下のものであり、

【化４】



またはその薬学的に許容される塩である、方法。

【請求項４】

請求項1～３のいずれか１項に記載の方法において、そこで薬学的に許容される塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、ビ酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩からなる群から選択される、方法。

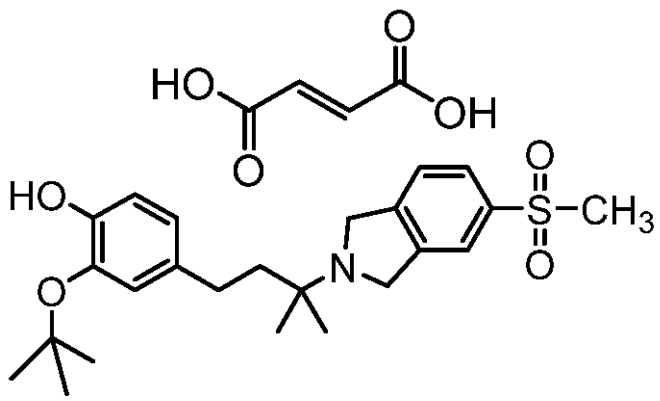
【請求項５】

請求項１～４のいずれか１項に記載の方法において、薬学的に許容される塩がフマル酸塩である、方法。

【請求項６】

請求項１～５のいずれか１項に記載の方法において、

【化５】



化合物がこれらのものである方法。

【請求項７】

請求項１に記載の方法において、化合物が式ＩＡの化合物またはその薬学的に許容される塩である、方法。

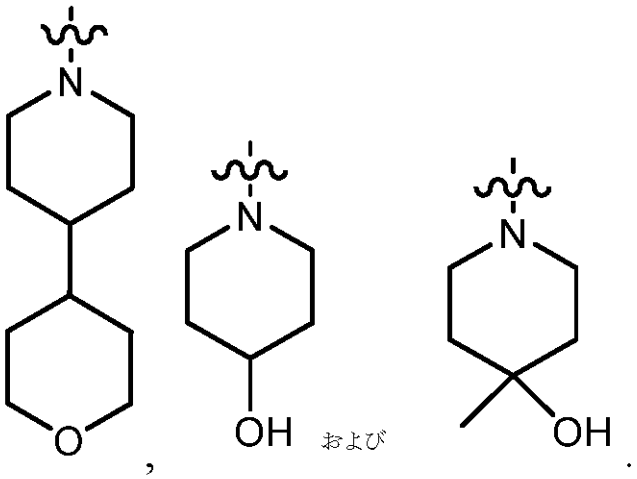
【請求項８】

請求項１または７のいずれか１項に記載の方法において、R^{2A}、任意に置換されたピペリジニルである、方法。

【請求項９】

請求項１、７、または８のいずれか１項に記載の方法において、

【化６】

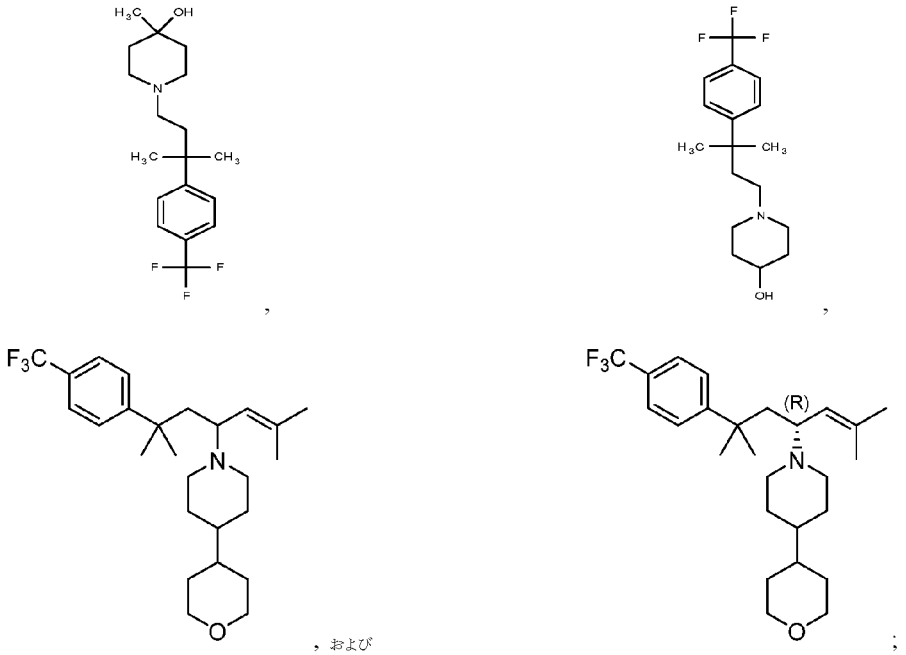


からなる群より選択されるＲ^{2A}である、方法。

【請求項１０】

請求項１、７、８、または９のいずれか１項に記載の方法において、前記化合物が、

【化７】

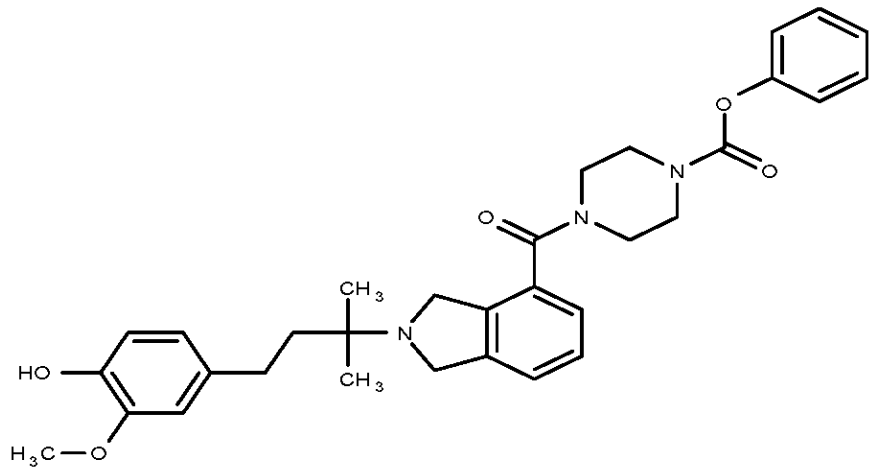


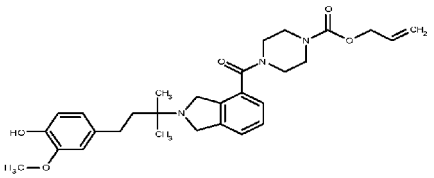
からなる群より選択されるか、またはその薬学的に許容される塩である、方法。

【請求項１１】

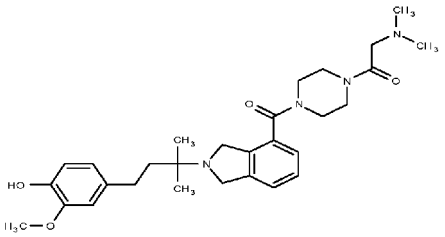
神経疾患を治療する方法において、それを必要とする被験体に、治療有効量の化合物を投与することを含み、前記化合物は、以下：

【化８】

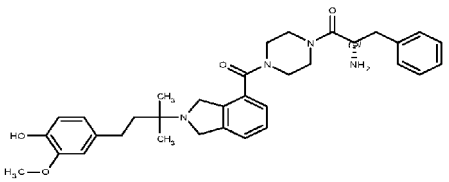




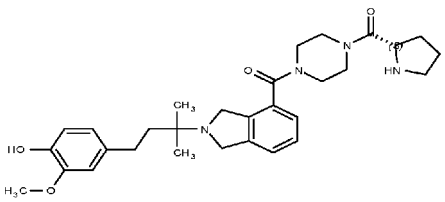
,



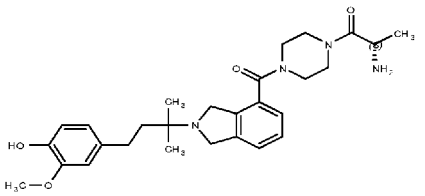
,



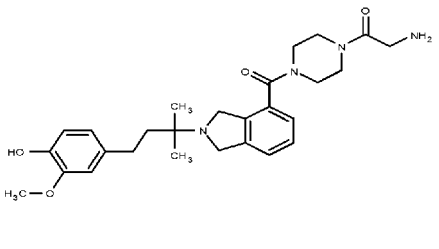
,



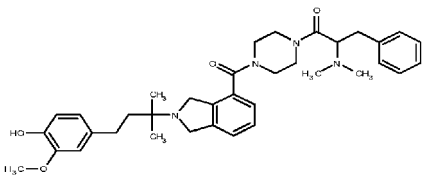
,



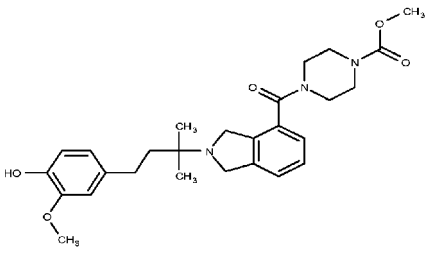
,



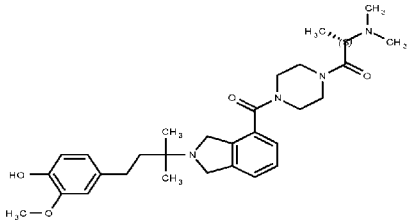
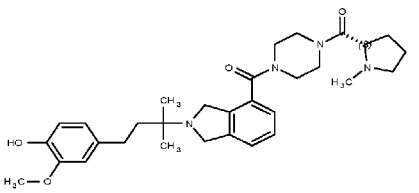
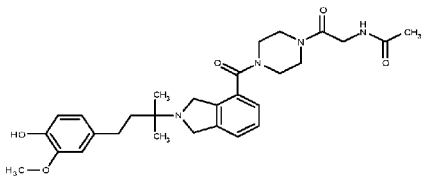
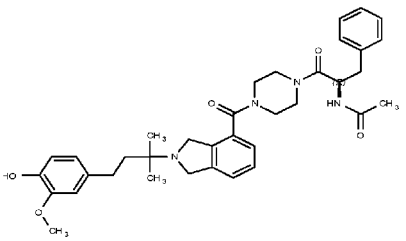
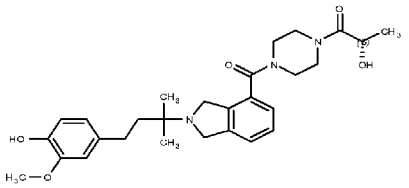
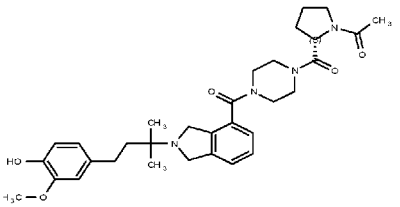
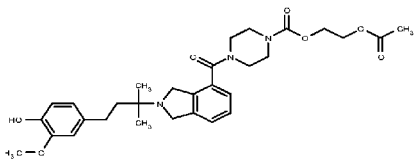
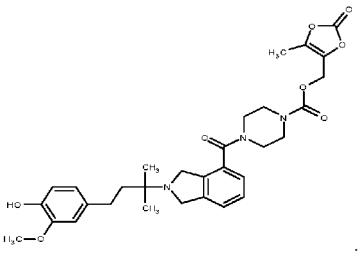
,



,



,


,

,

,

,

,

,

,

,
および

からなる群より選択される、方法。

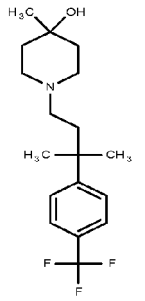
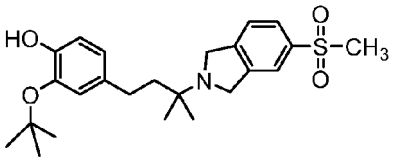
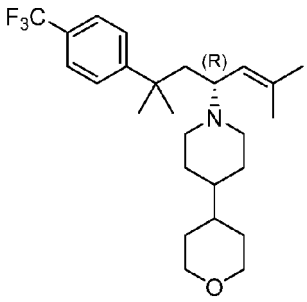
【請求項１２】

請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする被験体に投与する工程を含む、神経疾患を治療する、方法。

【請求項１３】

神経疾患を治療する方法において、それを必要とする被験体に、治療有効量の、以下：

【化９】


,

,および

;

からなる群より選択される化合物を含む医薬組成物を投与する工程を含む方法、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤。

【請求項１４】

請求項１３に記載の方法において、前記薬学的に許容される塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩からなる群から選択される、方法。

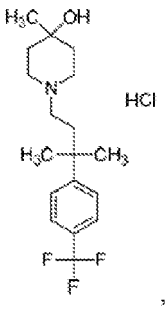
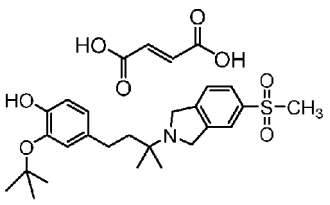
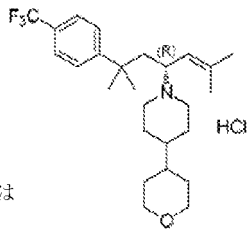
【請求項１５】

請求項１３に記載の方法において、薬学的に許容される塩がフマル酸塩である、方法。

【請求項１６】

請求項１５に記載の方法において、化合物が

【化１０】

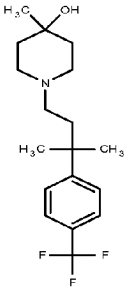
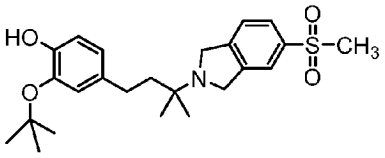
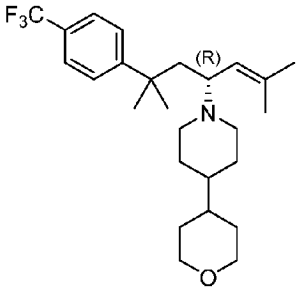

,

,または

a

薬学的に許容されるその塩である、方法。

【請求項１７】

神経疾患のための治療薬の製造において、

【化１１】

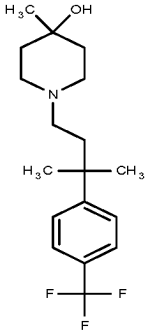
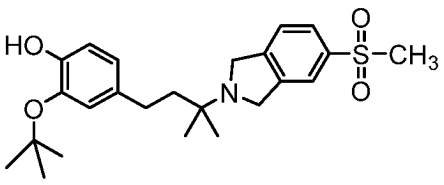
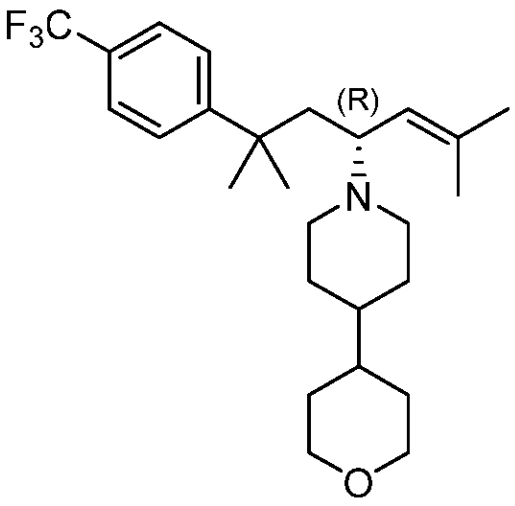

,

,および

,

から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項１８】

神経疾患用医薬品の製造ににおいて、

【化１２】


,

,および

,

から選択される化合物を含む組成物、またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤の使用。

【請求項１９】

請求項１７または１８のいずれかに記載の化合物または組成物の使用において、前記化合物がその薬学的に許容される塩である、方法。

【請求項２０】

請求項１７～１９のいずれか１項に記載の使用において、前記薬学的に許容される塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、ビ酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩からなる群から選択される、使用に。

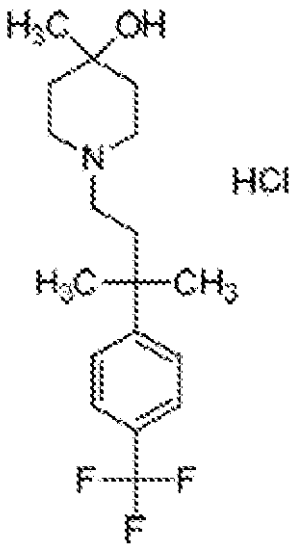
【請求項２１】

請求項２０に記載の使用において、薬学的に許容される塩がフマル酸塩である、使用。

【請求項２２】

請求項１７または１８のいずれかに記載の使用において、

【化１３】

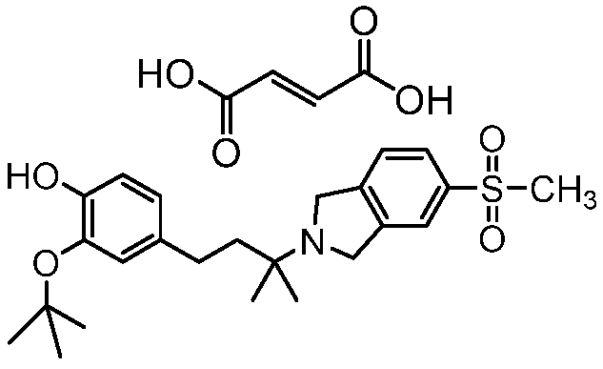


化合物がこれらのものである、方法。

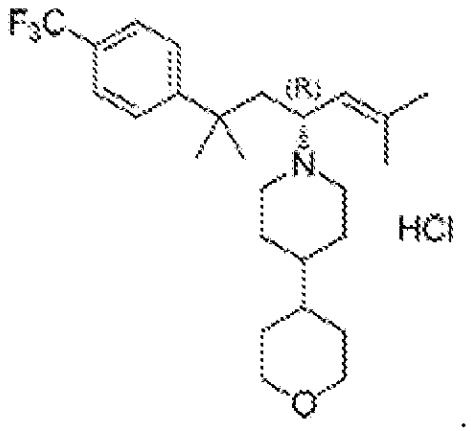
【請求項２３】

請求項１７または１８のいずれかに記載の使用において、前記化合物が、

【化１４】



である、使用。
【請求項２４】
請求項１７または１８のいずれかに記載の使用において、前記化合物が、
【化１５】



である、使用。
【請求項２５】
請求項１～２４のいずれか１項に記載の使用において、前記神経疾患が、加齢に伴う記憶障害（ＡＡＭＩ）、加齢に伴う認知機能低下（ＡＲＣＤ）、興奮性シヌクレイン症、アルツハイマー病（ＡＤ）から選択される、請求項１から２４のいずれか一項に記載の方法、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）認知症、常染色体優性パーキンソン病、化学療法誘発性神経障害（ＣＩＰＮ）、認知機能障害なし認知症（ＣＩＮＤ）、認知症、クロイツフェルト・ヤコブ病（ＣＪＤ）、レビー小体型認知症（ＤＬＢ）としても知られるびまん性レビー小体病（ＤＬＢＤ）、レビー小体の存在を特徴とする障害または状態、ダウン症候群、ジスキネジア、てんかん、前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）、ＨＩＶ関連神経認知障害（ＨＡＮＤ）、ＨＩＶ認知症、ハンチントン病、偶発性ＬＢＤ、遺伝性ＬＢＤ、レビー小体型嚥下障害、軽度認知障害（ＭＣＩ）、多発性硬化症、多系統萎縮症（ＭＳＡ）、神経障害（末梢神経障害を含むが、これらに限定されない、神経障害（末梢神経障害、糖尿病性神経障害、網膜神経障害を含む）、乏突起小脳萎縮症、パーキンソン病（ＰＤ）、前臨床アルツハイマー病（ＰＣＡＤ）、精神疾患（統合失調症、双極性障害、うつ病、躁病、不安障害、心的外傷後ストレス障害、せん妄、摂食障害、自閉症、レム睡眠行動障害、幻覚、注意欠陥多動性障害、精神病を含むがこれらに限定されない）、純粋自律神経不全、発作、シャイ・ドレーガー症候群、線条体変性、シヌクレイン病、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）、アルツハイマー病とパーキンソン病の合併および／またはＭＳＡ、血管性痴呆、α－シヌクレインの異常発現、安定性、活性および／または細胞プロセッシングに関連する疾患、障害または状態、レビー小体の存在を特徴とする疾患、障害または状態、およびそれらの組み合わせである、方法。
【請求項２６】
神経疾患の治療のための医薬の製造において、請求項１～２４のいずれか１項に記載の化合物または組成物の使用。
【請求項２７】
請求項１～２６に記載の使用において、化合物が経口投与される、使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願との相互参照
本出願は、２０２１年３月１９日に出願された米国仮出願第６３／１６３，５４６号の

優先権を主張するものであり、その内容はこの参照により本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００２】

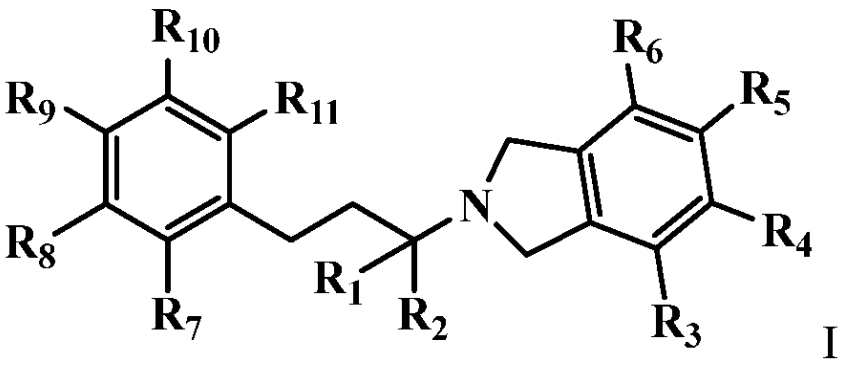
本開示は、神経疾患を治療する方法を提供するものあり、この方法は当該治療をを必要とする対象に、本明細書に記載される任意の実施形態による治療有効量の化合物または医薬組成物を投与する工程を有するものである。

【０００３】

いくつかの実施形態は、神経疾患を処置する方法を開示するものであり、当該方法は当該処置をを必要とする被験体に、治療有効量の、以下からなる群より選択される化合物を投与する工程を有するものである：

Ａ．式Ｉの化合物、

【化１】



Ｉ

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中で、

R_1およびR_2の各々は、独立して、Ｈ、Ｃ－C_{16}アルキル、またはCH_2OR'から選択され、ここで、R_1、およびR_2に存在する場合、各Ｒ'は、独立して、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

R_3、R_4、R_5、およびR_6の各々は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ＯＨ、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、OCF_3、OCH_2CH_2OH、Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）ＯＨ、Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、CF_3、ＣＮ、NO_2、NH_2、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_3$－Ｃ$_7$シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、CO_2R'、Ｃ（Ｏ）Ｒ'、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$、ＮＨ（Ｃ$_3$－Ｃ$_7$シクロアルキル）、ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、$CONR'_2$、ＮＣ（Ｏ）Ｒ'、ＮＳ（Ｏ）$_n$Ｒ'、Ｓ（Ｏ）$_n$$NR'_2$、Ｓ（Ｏ）$_n$Ｒ'、Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ'）$_2$、Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、およびＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）からなる群より独立して選択され、ここで、R_3、R_4、R_5、およびR_6に存在する場合、各Ｒ'は、Ｈ、CH_3、CH_2CH_3、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、または任意選択で置換されるアリール、アルキルアリール、ピペラジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、およびＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$からなる群より独立して選択され、ここで任意選択で置換された基は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルまたはＣ$_2$－Ｃ$_7$アシルから選択され、

またはR_3およびR_4は、それらが結合しているＣ原子と一緒になって、ＯＨ、アミノ、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシ、アリール、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、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１個、２個、３個、４個、または５個の置換基で任意に置換される４員、５員、６員、７員、または８員のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルを形成するか、またはＲ３およびＲ４が連結して－Ｏ－Ｃ１－Ｃ１－２メチレン－Ｏ－基を形成し、

またはＲ４およびＲ５は、それらが結合しているＣ原子と一緒になって、ＯＨ、アミノ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、アリール、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、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１個、２個、３個、４個、または５個の置換基で任意に置換される４員、５員、６員、７員または８員のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルを形成するか、またはＲ４、Ｒ５が連結して－Ｏ－Ｃ１－２メチレン－Ｏ－基を形成し、

Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、およびＲ１１の各々は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ＯＨ、ＯＣＨ３、ＯＣＨ（ＣＨ３）２、ＯＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２、ＯＣ（ＣＨ３）３、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＯＣＦ３、ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＯＨ、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｏ（ＣＯ）Ｒ'、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＦ３、ＣＮ、ＮＯ２、ＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ＣＯ２Ｒ'、Ｃ（Ｏ）Ｒ'、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）２、ＮＨ（Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル）、ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、ＣＯＮＲ'２、ＮＣ（Ｏ）Ｒ'、ＮＳ（Ｏ）ｎＲ'、Ｓ（Ｏ）ｎＮＲ'２、Ｓ（Ｏ）ｎＲ'、Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ'）２、Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、およびＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）からなる群より独立して選択され、ここで、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、およびＲ１１に存在する場合、各Ｒ'は、Ｈ、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、Ｃ３－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、アリール、アルキルアリール、ピペラジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、およびＮ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）２からなる群より独立して選択され、

またはＲ７およびＲ８は、それらが結合しているＮまたはＣ原子と一緒になって、ＯＨ、アミノ、ハロ、Ｃ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、アリール、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、ヘテロシクロアルキルから独立して選択される１個、２個、３個、４個、または５個の置換基で任意に置換される４員、５員、６員、７員または８員のシクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成するか、またはＲ７、Ｒ８が連結して－Ｏ－Ｃ１－２メチレン－Ｏ－基を形成するか、

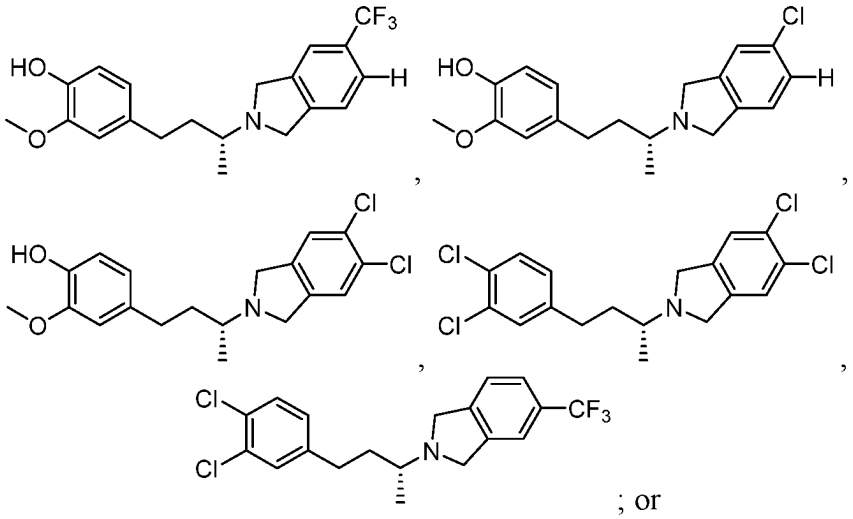
またはＲ８およびＲ９は、それらが結合しているＮまたはＣ原子と一緒になって、ＯＨ、アミノ、ハロ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルから独立して選択される１個、２個、３個、４個、または５個の置換基で任意に置換される４員、５員、６員、７員または８員のシクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成するか、またはＲ８、Ｒ９が連結して－Ｏ－Ｃ１－２メチレン－Ｏ－基を形成し、

各ｎは独立して０、１または２である；

ただし、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、およびＲ１１はすべてＨではなく、および

ただし、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩は除く：

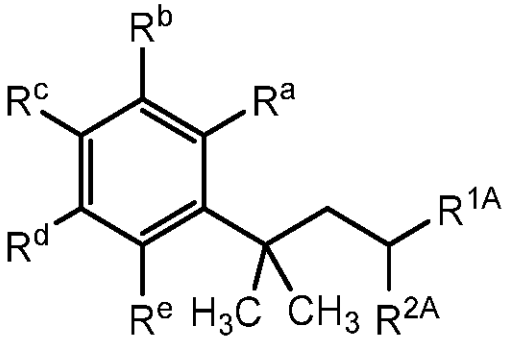
【化２】



または

Ｂ．式ＩＡの化合物

【化３】



IA

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中で、

Ｒ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、Ｒ^{d}およびＲ^{e}の各々は、独立して、Ｈ、ヒドロキシル、Ｃｌ、Ｆ、メチル、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$、Ｏ－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、ＣＦ$_{3}$、ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、およびモルホリノからなる群から選択される；

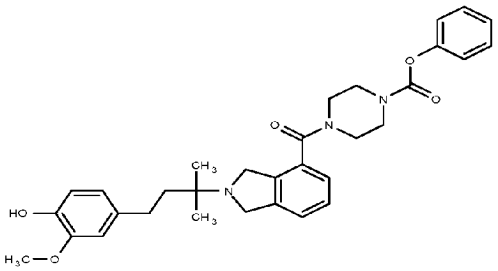
Ｒ^{1A}は、水素、アルキル、フェニル、または－ＣＨ＝Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$からなる群から選択され；そして

Ｒ^{2A}は、任意に置換された環状アミノ基である。

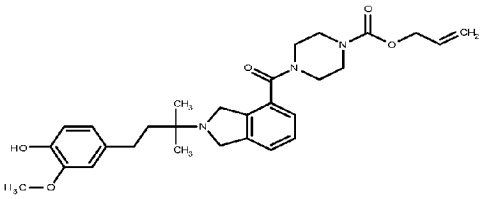
【０００４】

本開示のいくつかの実施形態は、神経疾患を処置する方法を対象とし、当該処置はそれを必要とする対象に、治療有効量の、以下からなる群より選択される化合物を投与する工程を有するものである：

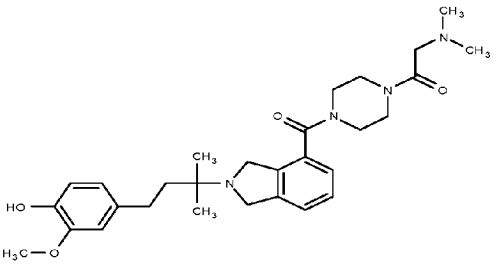
【化４】



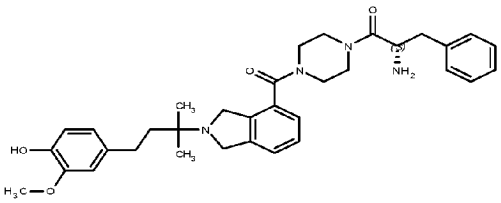
,



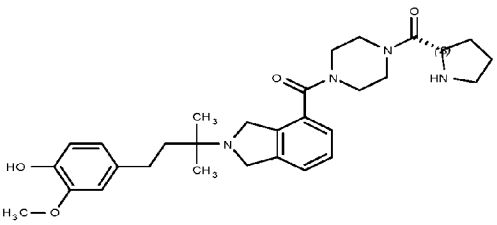
,



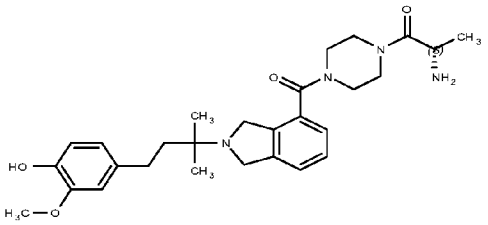
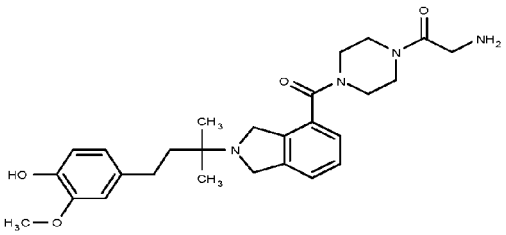
,

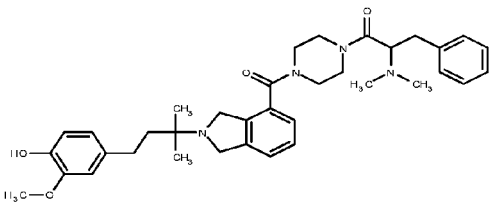
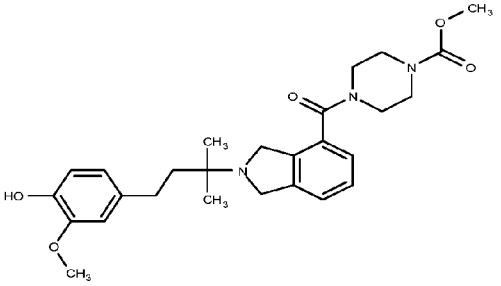


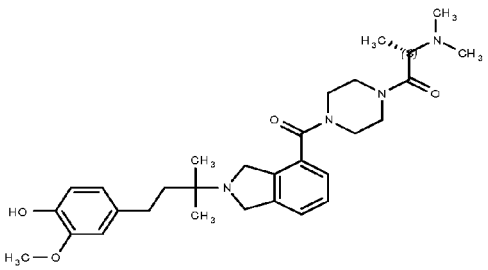
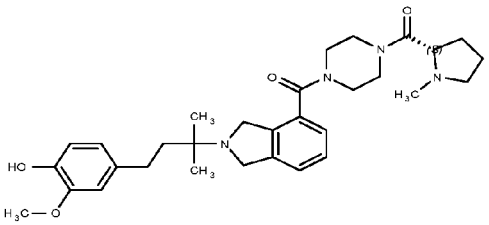
,

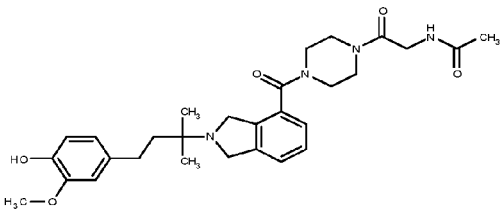
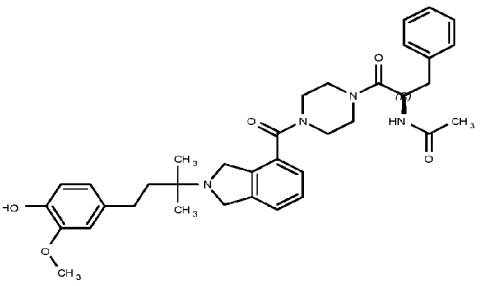


,


,

,

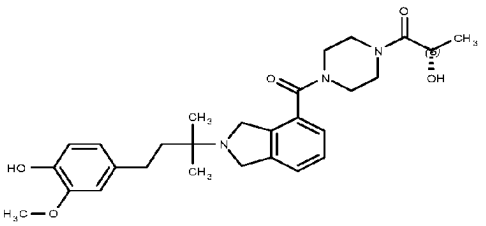
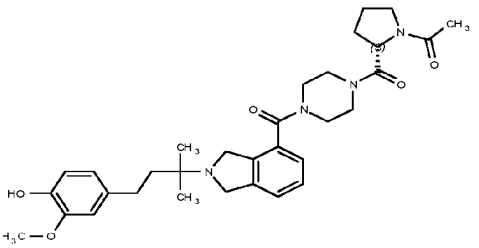

,

,

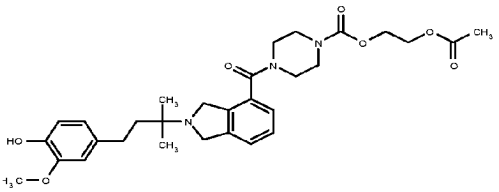
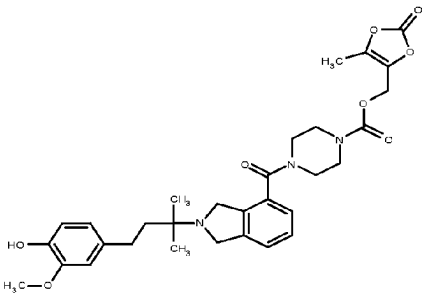

,

,


,

,

40

50


,

,


,

.

そして

【０００５】
いくつかの実施形態は、神経疾患を処置する方法を開示するものであり、当該方法は、本明細書に記載される任意の実施形態による治療有効量の医薬組成物を被験体に投与する工程を有するものである。

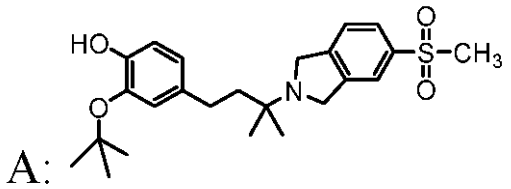
【０００６】
いくつかの実施形態は、神経疾患の処置のための医薬の製造における、本明細書に記載される任意の実施形態による医薬の使用を記載する。

【０００７】
いくつかの実施形態は、神経疾患の処置のための医薬の製造における、本明細書に記載される任意の実施形態による医薬の使用を記載する。

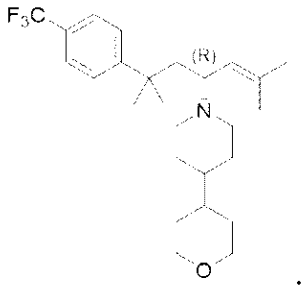
【０００８】
いくつかの実施形態において、神経疾患は、加齢に伴う記憶障害（ＡＡＭＩ）、加齢に伴う認知機能低下（ＡＲＣＤ）、興奮性シヌクレイン症、アルツハイマー病（ＡＤ）、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）認知症、常染色体優性パーキンソン病、化学療法誘発性神経障害（ＣＩＰＮ）、認知障害なし（ＣＩＮＤ）、認知症、クロイツフェルト・ヤコブ病（ＣＪＤ）、レビー小体型認知症（ＤＬＢ）としても知られるびまん性レビー小体病（ＤＬＢＤ）、レビー小体の存在を特徴とする疾患または状態、ダウン症候群、ジスキネジア、てんかん、前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）、ＨＩＶ関連神経認知障害（ＨＡＮＤ）、ＨＩＶ認知症、ハンチントン病、偶発性ＬＢＤ、遺伝性ＬＢＤ、レビー小体型嚥下障害、軽度認知障害（ＭＣＩ）、多発性硬化症、多系統萎縮症（ＭＳＡ）、神経障害（末梢神経障害を含むが、これらに限定されない、神経障害（末梢神経障害、糖尿病性神経障害、網膜神経障害を含む）、乏突起小脳萎縮症、パーキンソン病（ＰＤ）、前臨床アルツハイマー病（ＰＣＡＤ）、精神疾患（統合失調症、双極性障害、うつ病、躁病、不安障害、心的外傷後ストレス障害、せん妄、摂食障害、自閉症、レム睡眠行動障害、幻覚、注意欠陥多動性障害、精神病を含むがこれらに限定されない）、純粋自律神経失調症、発作、シャイ・ドレーガー症候群、線条体変性症、シヌクレインパチー、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）、アルツハイマー病とパーキンソン病の合併および／またはＭＳＡ、血管性痴呆、α－シヌクレインの異常発現、安定性、活性および／または細胞プロセッシングに関連する疾患、障害または状態、レビー小体の存在を特徴とする疾患、障害または状態、およびそれらの組み合わせから選択される。

【図面の簡単な説明】

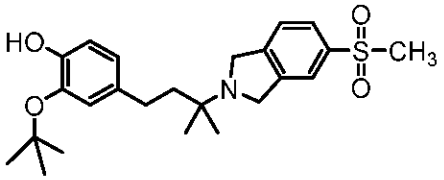
【０００９】
【図１Ａ】図１Ａは、α播種コントロール（７．１ｎＭ）を担体で２４時間処理したニューロン培養の代表的な画像である。培養液を、神経突起マーカーである微小管関連タンパク質２（ＭＡＰ２；緑）と、α－シヌクレイン・オリゴマー特異的抗体（ＡＳＹＯ５抗体、Ａｇｒｉｓｅｒａ；赤）を用いてα－シヌクレイン・オリゴマーについて免疫染色した。担体処理した培養液にはα－ｓｙｎＯは存在しない。
【図１Ｂ】図１Ｂは、合成α－シヌクレインオリゴマー（１μＭ）で２４時間処理し、神経突起マーカーである微小管関連タンパク質２（ＭＡＰ２；緑）と、α－シヌクレイン、オリゴマー特異的抗体（ＡＳＹＯ５抗体、Ａｇｒｉｓｅｒａ；赤）を用いてα－シヌクレインオリゴマーを免疫染色したニューロン培養の代表的な画像である。
【図１Ｃ】図１Ｃは、以下の物質で処理したニューロン培養の代表的な画像であり
【化５】



合成α－シヌクレインオリゴマー（１μＭ）と化合物Ａ：（１０μＭ）で２４時間処理し、神経突起マーカーである微小管関連タンパク質２（ＭＡＰ２；緑）と、α－シヌクレイン、オリゴマー特異的抗体（ＡＳＹＯ５抗体、Ａｇｒｉｓｅｒａ；赤）を用いたα－シヌクレインオリゴマーの免疫染色を行った。
【図１Ｄ】担体（α－ＳｙｎＯ）での処理または化合物Ｂでの処理後の、神経細胞シナプスへのα－シヌクレインオリゴマー（α－ＳｙｎＯ）の結合親和性のグラフ表示である。
【化６】

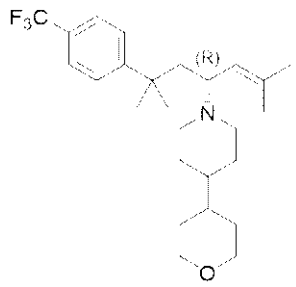


【図１Ｅ】α－シヌクレインオリゴマー（α－ＳｙｎＯ）の結合親和性のグラフである。オリゴマー（α－ＳｙｎＯ）の神経シナプスへの結合親和性をグラフ化したものである。
【化７】

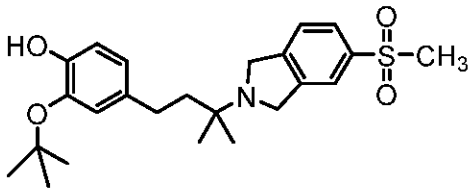


【図１Ｆ】小胞輸送のグラフを示す。対照培養物、ａ－シヌクレインオリゴマー（α－ＳｙｎＯ）で２４時間処理した培養物、あるいは

【化８】



担体α－シヌクレインオリゴマー（α－ＳｙｎＯ）と化合物Ｂで処理した培養物。
【図１Ｇ】未処理の対照培養、α－シヌクレインオリゴマー（α－ＳｙｎＯ）で２４時間処理した培養、またはα－シヌクレインオリゴマー（α－ＳｙｎＯ）と化合物Ａで処理した培養における小胞輸送のグラフ表示である。ｊ
【化９】



。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
本発明は、ここに記載された特定のプロセス、組成物、または方法論に限定されるものではなく、変形例がありうる。本明細書において使用される用語は、特定のバージョンまたは実施形態を説明する目的のみのためのものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で言及されるすべての刊行物は、参照によりその全体が組み込まれる。本明細書のいかなる内容も、本発明が先行発明によりかかる開示に先行する権利がないことを認めるものとして解釈されるものではない。
【００１１】
定義
値の範囲が記載されている場合、その範囲の上限値と下限値との間に介在する各値、およびその記載された範囲内の他の記載された値または介在する値は、本開示に包含されることが意図される。例えば、１μｍから８μｍの範囲が記載されている場合、２μｍ、３μｍ、４μｍ、５μｍ、６μｍ、および７μｍも明示的に開示されることが意図される。
【００１２】
本明細書の様々な箇所において、本開示の化合物の置換基は、群または範囲において開示される。本開示の実施形態は、そのような群および範囲のメンバーの各々および全ての個々の下位組み合わせを含むことが特に意図される。例えば、用語「Ｃ$_{1-6}$アルキル」は、例えばメチル（Ｃ$_1$アルキル）、エチル（Ｃ$_2$アルキル）、プロピル（Ｃ$_3$アルキル）、ブチル（Ｃ$_4$アルキル）、ペンチル（Ｃ$_5$アルキル）、およびヘキシル（Ｃ$_6$アルキル）と同様に、例えばＣ$_1$－Ｃ$_2$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$＋アルキル

、C_2－C_3アルキル、C_2－C_4アルキル、C_3－C_6アルキル、C_4－C_5アルキル、およびC_5－C_6アルキルを個別に開示することを特に意図する。

【００１３】

本明細書で使用する冠詞「ａ」および「ａｎ」は、特に断らない限り、「１つ以上」または「少なくとも１つ」を意味する。すなわち、不定冠詞「ａ」または「ａｎ」による本発明の任意の要素への言及は、その要素が１つ以上存在する可能性を排除するものではない。

【００１４】

本明細書で使用する場合、「アベータ」または「Ａβ」という用語は、Ａβモノマー、Ａβオリゴマー、またはＡβペプチド（モノマー、ダイマー、またはポリマーの形態で）と他の可溶性ペプチドまたはタンパク質との複合体などの成分を含む可溶性アミロイドペプチド、ならびにアミロイド前駆体タンパク質のあらゆる加工産物を含む他の可溶性Ａβ集合体を含む組成物を含むものとする。可溶性Ａβオリゴマーは神経毒性があることが知られている。Ａβ１－４２二量体でさえ、マウス海馬スライスにおけるシナプス可塑性を損なうことが知られている。当該技術分野で知られている一つの理論では、ネイティブなＡβ１－４２単量体は神経保護的であると考えられ、Ａβ単量体の可溶性Ａβオリゴマーへの自己会合が神経毒性に必要である。しかしながら、ある種のＡβ変異モノマー（ａｒｃｔｉｃ　ｍｕｔａｔｉｏｎｓＥ２２Ｇ）は、家族性アルツハイマー病と関連していることが報告されている。

【００１５】

本明細書において、「約」という用語は、それが使用される数値のプラスマイナス１０％を意味する。したがって、約５０ｍＬとは、４５ｍＬ～５５ｍＬの範囲を意味する。

【００１６】

特に示さない限り、「有効成分」という用語は、本明細書に記載する任意の実施形態による化合物を指すものと理解されたい。

【００１７】

「投与すること」、または「投与」などは、本開示の化合物と共に使用される場合、本明細書に記載される実施形態のいずれかによる化合物または医薬組成物を、治療を必要とする対象に提供することを指す。好ましくは、対象は哺乳動物であり、より好ましくはヒトである。本発明は、本発明の医薬組成物を単独でまたは別の治療剤と組み合わせて投与することからなる。本発明の医薬組成物を他の治療剤と組み合わせて投与する場合、本発明の医薬組成物および他の治療剤は、同時に投与することも、異なる時間に投与することもできる。

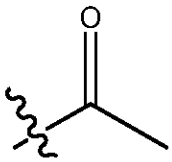
【００１８】

「アゴニスト」という用語は、受容体の生物学的活性をもたらす化合物を指し、その存在は、受容体に対して天然に存在するリガンドが存在する場合に生じる生物学的活性と同じである。

【００１９】

本明細書で使用する用語「アルカノイル」または「アルキルカルボニル」は、カルボニルラジカルに結合したアルキル基を意味する。アルカノイルの例としては、

【化１０】



【００２０】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、直鎖状または分枝状の飽和炭化水素

基を意味する。例示的なアルキル基としては、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、プロピル（ｎ－プロピル、イソプロピルなど）、ブチル（ｎ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチルなど）、ペンチル（ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）などが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、１～約２０個、２～約２０個、１～約１０個、１～約８個、１～約６個、１～約４個、または１～約３個の炭素原子を含むことができる。「Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキル」または「Ｃ$_{1-10}$アルキル」は、Ｃ$_{1}$、Ｃ$_{2}$、Ｃ$_{3}$、Ｃ$_{4}$、Ｃ$_{5}$、Ｃ$_{6}$、Ｃ$_{7}$、Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{9}$、およびＣ$_{10}$アルキル基を含むことを意図している。さらに、例えば、「Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル」または「Ｃ$_{1-6}$アルキル」は、１～６個の炭素原子を有するアルキルを示す。「アルキレン」という用語は、二価のアルキル連結基を意味する。アルキレンの例は、メチレン（ＣＨ$_{2}$）である。

【００２１】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」は、１つまたはそれ以上、好ましくは１～３つの炭素－炭素二重結合を有する、直鎖または分枝構成の炭化水素鎖を含むことを意図しており、鎖に沿った任意の安定点で生じる可能性がある。例えば、「Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル」または「Ｃ$_{2-6}$アルケニル」（またはアルケニレン）は、Ｃ$_{2}$、Ｃ$_{3}$、Ｃ$_{4}$、Ｃ$_{5}$、およびＣ$_{6}$アルケニル基を含むことを意図している。アルケニルの例としては、エテニル、１－プロペニル、２－プロペニル、２－ブテニル、３－ブテニル、２－ペンテニル、３－ペンテニル、４－ペンテニル、２－ヘキセニル、３－ヘキセニル、４－ヘキセニル、５－ヘキセニル、２－メチル－２－プロペニル、および４－メチル－３－ペンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２２】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」という用語は、－Ｏ－アルキル基を指す。「Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ」または「Ｃ$_{1-6}$アルコキシ」（またはアルキルオキシ）は、Ｃ$_{1}$、Ｃ$_{2}$、Ｃ$_{3}$、Ｃ$_{4}$、Ｃ$_{5}$、およびＣ$_{6}$、アルコキシ基を含むことを意図している。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、ｎ－プロポキシおよびイソプロポキシ）、およびｔ－ブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２３】

用語「アルコキシシルコキシ」は、アルコキシ基に結合したアルコキシ基を指す。アルコキシ基の例としては、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$、－ＯＣＨ$_{3}$。

【００２４】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」は、１つまたはそれ以上、好ましくは１～３つの炭素－炭素三重結合を有する直鎖または分枝構成の炭化水素鎖を含むことを意図しており、その炭素－炭素三重結合は、鎖に沿った任意の安定な点で生じる可能性がある。例えば、「Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル」は、Ｃ$_{2}$、Ｃ$_{3}$、Ｃ$_{4}$、Ｃ$_{5}$、およびＣ$_{6}$アルキニル基、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニルを含むことを意図する。

【００２５】

本明細書で使用される場合、用語「α－シヌクレイン」、「α－シヌクレイン」または「αＳｙｎ」は、ヒトにおいて、ＳＮＣＡ遺伝子によってコードされるタンパク質を指す。α－シヌクレインは、シナプス小胞の輸送およびその後の神経伝達物質の放出を制御する神経タンパク質である。本明細書中で使用される場合、用語「α－シヌクレイン」は、α－シヌクレインモノマー、α－シヌクレインオリゴマー、またはα－シヌクレインペプチド（モノマー、ダイマー、またはポリマーの形態で）と他の可溶性ペプチドまたはタンパク質との複合体などの成分を含む可溶性α－シヌクレインペプチドを含む組成物、ならびにα－シヌクレインの任意の加工物を含む他の可溶性α－シヌクレインアセンブリーを含むものとする。可溶性α－シヌクレインオリゴマーは神経毒性を有することが知られており、α－シヌクレインオリゴマーは家族性パーキンソン病やレビー小体型認知症（ＤＬＢ）と関連することが報告されている。

【００２６】

本明細書で使用する「動物」という用語には、ヒト、および野生動物、実験動物、家畜

、農場動物、ペットなどのヒト以外の脊椎動物が含まれるが、これらに限定されない。

【００２７】

用語「アンタゴニスト」は、受容体の生物学的活性の程度の減少をもたらす存在体、例えば化合物、抗体またはフラグメントを指す。特定の実施形態において、アンタゴニストの存在は、レセプターの生物学的活性の完全な阻害をもたらす。本明細書で使用される場合、用語「シグマ－２受容体アンタゴニスト」は、シグマ－２受容体において「機能的アンタゴニスト」として作用する化合物を記述するために使用される。

【００２８】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなどの単環式または多環式（例えば、２、３または４個の縮合環を有する）芳香族炭化水素を指す。いくつかの実施形態において、アリール基は、６～約２０個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アリール基は、５～約１０個の炭素原子を有する。

【００２９】

本明細書で使用される場合、「アリールアルキル」は、アルキルラジカルに結合したアリール基を指す。好ましい実施形態において、アルキルはC_{1-6}アルキルである。

【００３０】

本明細書で使用される用語「アロイル」または「アリールカルボニル」は、カルボニルラジカルに結合したアリール基を指す。アロイルの例としては、ベンゾイルが挙げられるが、これらに限定されない。

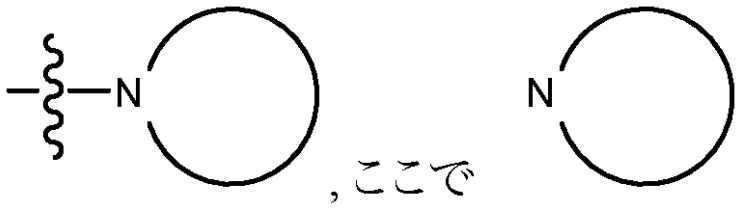
【００３１】

本明細書で使用する場合、「脳透過性」という用語は、薬物、抗体またはフラグメントが血液脳関門を通過する能力を指す。いくつかの実施形態では、動物薬物動態（ｐＫ）試験、例えば、マウス薬物動態／血液脳関門試験を使用して、脳浸透性を決定または予測することができる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物または医薬組成物の様々な濃度を、例えば３、１０、および３０ｍｇ／ｋｇで、例えば５日間ｐ．ｏ．投与し、様々なｐＫ特性を、例えば動物モデルにおいて測定することができる。いくつかの実施形態において、用量に関連する血漿中および脳内レベルが決定される。いくつかの実施形態では、脳Ｃｍａｘ〉１００、３００、６００、１０００、１３００、１６００、または１９００ｎｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態において、良好な脳浸透性は、〉０．１、〉０．３、〉０．５、〉０．７、〉０．８、〉０．９、好ましくは〉１、より好ましくは〉２、〉５、または〉１０の脳／血漿比として定義される。他の実施形態において、良好な脳浸透性は、所定の期間後にＢＢＢを通過する投与量の約０．１％、１％、５％、約１０％より大きい、好ましくは約１５％より大きいと定義される。特定の実施形態において、投与量は経口（ｐ．ｏ．）投与される。他の実施形態では、投与量は、ｐＫ特性を測定する前に、静脈内（ｉ．ｖ．）に投与される。

【００３２】

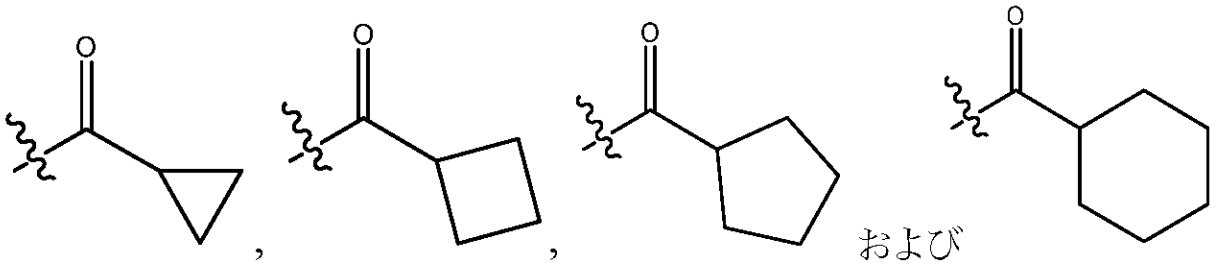
本明細書で使用される場合、「接触」という用語は、２つのペプチド間の非共有結合相互作用、または１つのタンパク質と別のタンパク質または低分子などの他の分子との間の非共有結合相互作用のような分子間相互作用を可能にする距離内にあるように、分子（または細胞または細胞膜のような高次構造を有する分子）を一緒にすることまたは結合させることを指す。いくつかの実施形態において、接触は、結合または接触した分子が共通の溶媒中で混合され、自由に会合させられる溶液中で起こる。いくつかの実施形態では、接触は、細胞内または無細胞環境で起こり得る。いくつかの実施形態では、無細胞環境は細胞から産生される溶解物である。いくつかの実施形態において、細胞溶解物は、全細胞溶解物、核溶解物、細胞質溶解物、及びそれらの組み合わせであり得る。いくつかの実施形態において、無細胞溶解物は、細胞集団の核が細胞から除去され、次いで溶解される、核抽出及び単離から得られる溶解物である。いくつかの実施形態では、核は溶解されないが、それでも無細胞環境であると考えられる。分子は、ボルテックス、振盪などの混合によって一緒にすることができる。

【００３３】
本明細書で使用する用語「環状アミノ」または「環状アミノ基」は、窒素ラジカルを含むヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基であり、したがって窒素原子を介した結合が可能である。このグループは次の式で表される：
【化１１】



，ここで

【００３４】
は、窒素、硫黄および酸素から選択される０～３個の追加のヘテロ原子を含む任意の複素環または複素芳香環である。
【００３５】
本明細書で使用される用語「シクロアルカノイル」または「シクロアルキルカルボニル」は、カルボニルラジカルに結合したシクロアルキル基を表すことを意味する。シクロアルカノイルの例としては、
【化１２】



，，および

が挙げられるが、これらに限定されない、
【００３６】
本明細書において、「シクロアルキル」とは、環化アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基を含む、２０個までの環形成炭素原子を含む非芳香族環状炭化水素を指す。シクロアルキル基は、スピロ環系と同様に、単環式または多環式（例えば、２、３または４個の縮合環を有する）環系を含み得る。シクロアルキル基は、３～約１５個、３～約１０個、３～約８個、３～約６個、４～約６個、３～約５個、または５～約６個の環形成炭素原子を含むことができる。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、オキソまたはスルフィドで任意に置換され得る。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、アダマンチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。また、シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環に縮合した（すなわち、共通の結合を有する）１つ以上の芳香環を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体（例えば、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル、または１Ｈ－インデン－２（３Ｈ）－オン－１－イル）も含まれる。好ましくは、「シクロアルキル」は、２０個までの環形成炭素原子を含む環化アルキル基を指す。シクロアルキルの例としては、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルなどが挙げられる
【００３７】

用語「シクロアルキルアルキル」は、アルキルラジカルに結合したシクロアルキル基を指す。好ましい実施形態において、アルキルは、C_{1-6}アルキルである。

【００３８】

本明細書において、「薬物様特性」という用語は、投与時の化合物の薬物動態学的特性および安定性特性（脳への浸透性、代謝安定性、および／または血漿安定性を含む）を表すために使用される。

【００３９】

本明細書で使用する「ハロ」または「ハロゲン」には、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素が含まれる。

【００４０】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、酸素架橋を介して結合した、示された数の炭素原子を有する、本明細書で定義されるハロアルキル基を表す。例えば、「C_1－C_6ハロアルコキシ」または「C_{1-6}ハロアルコキシ」は、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、およびC_6ハロアルコキシ基を含むことを意図している。例示的なハロアルコキシ基はOCF_3である。本明細書において、「トリハロメトキシ」とは、３個のハロゲン置換基を有するメトキシ基をいう。トリハロメトキシ基の例としては、－OCF_3、－$OCClF_2$、－$OCCl_3$などが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４１】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、１つまたはそれ以上のハロゲンで置換された、指定された数の炭素原子を有する分枝および直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むことが意図される。例示的なハロアルキル基としては、CF_3、C_2F_5、CHF_2、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5、CH_2CF_3などが挙げられるが、これらに限定されない。

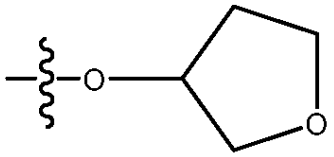
【００４２】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」基は、２０個までの環形成原子を有し、硫黄、酸素、または窒素などの少なくとも１つのヘテロ原子環員（環形成原子）を有する芳香族複素環を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、硫黄、酸素、および窒素から各々独立して選択される少なくとも１つ以上のヘテロ原子環形成原子を有する。ヘテロアリール基には、単環式および多環式（例えば、２、３または４個の縮合環を有する）系が含まれる。ヘテロアリール基の例としては、これらに限定されないが、ピリジル（別名ピリジニル）、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピリル（別名ピロリル）、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、環形成原子として、約１～約２０個の炭素原子を有し、さらなる実施形態において、約１～約５個、約１～約４個、約１～約３個、約１～約２個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、３個から約１４個、３個から約７個、または５個から６個の環形成原子を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、１から約４個、１から約３個、または１から２個のヘテロ原子を有する。

【００４３】

本明細書で使用する用語「ヘテロシクロアルコキシ」は、－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基を指す。ヘテロシクロアルコキシ基の例は、

【化１３】



である。

【００４４】

本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、環形成炭素原子の１つまたはそれ以上がＯ、Ｎ、またはＳ原子などのヘテロ原子で置換された環化アルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基を含む、２０個までの環形成原子を有する非芳香族ヘテロシクリル基を指す。ヘテロシクロアルキル基は、単環式または多環式（例えば、縮合系およびスピロ系の両方）であり得る。例えば、「ヘテロシクロアルキル」基としては、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、２，３－ジヒドロベンゾフリル、１，３－ベンゾジオキソールベンゾ－１，４－ジオキサン、ピペリジニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、ピロリジン－２－オン－３－イルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子およびヘテロ原子は、オキソまたはスルフィドで任意に置換され得る。例えば、環を形成するＳ原子は、１または２個のオキソで置換することができる（すなわち、Ｓ（Ｏ）またはＳ（Ｏ）$_2$を形成する）。例えば、環を形成するＣ原子はオキソで置換することができる（すなわちカルボニルを形成する）。また、ヘテロシクロアルキルの定義には、１つ以上の芳香環が縮合した（すなわち、共通の結合を有する）部位も含まれる。例えば、ピリジニル、チオフェニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、インドリンなどの複素環のベンゾ誘導体などである、イソインドリン、イソインドリン－１－ワン－３－イル、４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル、５，６－ジヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピリジン－７（４Ｈ）－オン－５－イル、および３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－ワン－３－イル基などの複素環のベンゾ誘導体。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子およびヘテロ原子は、オキソまたはスルフィドによって任意選択で置換され得る。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、２～約２０個の炭素原子または３～２０個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、３～約１４個、３～約７個、または５～６個の環形成原子を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、１～４個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、０～３個の二重結合を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、０～２個の三重結合を含む。

【００４５】

用語「ヒドロキシル」および「ヒドロキシ」は、ＯＨ基を意味するために互換的に使用される。

【００４６】

「改善する」という用語は、本開示が提供、適用または投与される組織の特性および／または物理的属性のいずれかを変化させることを伝えるために使用される。また、「改善する」という用語は、疾患状態が「改善」された場合に、その疾患状態に関連する症状または物理的特性が減少、軽減、除去、遅延または回避されるように、疾患状態と組み合わせて使用され得る。

【００４７】

「阻害する」という用語は、特定の結果またはプロセスの遮断、嫌悪、または逆の結果またはプロセスの回復を含む。本開示の化合物の投与による予防または治療の観点から、

「阻害する」には、症状から（部分的または全体的に）保護すること、または症状の発症を遅延させること、症状を緩和すること、あるいは疾患、状態または障害から保護すること、軽減すること、または除去することが含まれる。

【００４８】

本明細書で使用する「代謝安定性」という用語は、化合物が初回通過代謝（経口投与された薬物の腸および肝での分解または抱合）に耐える能力を意味する。これは、例えば、マウスまたはヒト肝ミクロソームへの化合物の曝露によってｉｎ　ｖｉｔｒｏで評価され得る。いくつかの実施形態において、良好な代謝安定性とは、マウスまたはヒト肝ミクロソームへの化合物の曝露時のｔ$_{1/2}$〉５分、〉１０分、〉１５分、〉２０分、好ましくは〉３０分を指す。いくつかの実施形態において、良好な代謝安定性とは、〈３００ｕＬ／分／ｍｇ、好ましくは〈２００ｕＬ／分／ｍｇ、より好ましくは〈１００ｕＬ／分／ｍｇの本質的クリアランス速度（ＣＬ$_{int}$）を指す。

【００４９】

ｎが整数である用語「ｎ員」は、典型的には、環形成原子の数がｎである部位における環形成原子の数を表す。例えば、ピリジンは６員ヘテロアリール環の例であり、チオフェンは５員ヘテロアリール基の例である。

【００５０】

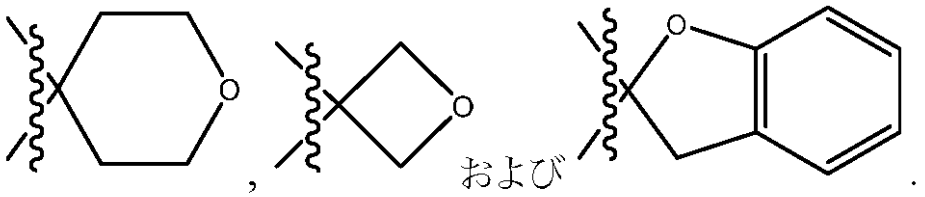
本明細書で使用する場合、「神経細胞」という用語は、単一細胞または細胞集団を指すために使用することができる。いくつかの実施形態において、ニューロン細胞は初代ニューロン細胞である。いくつかの実施形態において、神経細胞は、不死化もしくは形質転換された神経細胞または幹細胞である。一次ニューロン細胞は、グリア細胞などの他のタイプのニューロン細胞に分化できないニューロン細胞である。幹細胞とは、ニューロンやグリア細胞などの他のタイプのニューロン細胞に分化できる細胞である。いくつかの実施形態において、アッセイは、グリア細胞を含まない少なくとも１つの神経細胞を含む組成物を利用する。いくつかの実施形態において、組成物は、アベータを内在化および蓄積することが知られているグリア細胞を約３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、または１％未満含む。一次ニューロン細胞は、動物の脳のどの部位由来でもよい。いくつかの実施形態では、神経細胞は海馬細胞または皮質細胞である。グリア細胞の存在は、任意の方法によって決定することができる。いくつかの実施形態では、グリア細胞はＧＦＡＰの存在によって検出され、神経細胞はＭＡＰ２に対する抗体で陽性に染色することによって検出することができる。

【００５１】

本明細書で使用される場合、「任意に置換された」という用語は、置換が任意であることを意味し、したがって、非置換および置換の両方の原子および部位を含む。置換された」原子または部位は、指定された原子または部位の通常の原子価を超えないこと、および置換により安定な化合物が得られることを条件として、指定された原子または部位上の任意の水素が、示された置換基からの選択で置換され得ることを示す。例えば、メチル基（すなわちCH_3）が任意に置換される場合、炭素原子上の３個までの水素原子を置換基で置き換えることができる。置換基としては、アルカノイル、アルコキシ、アルコキシアルキル、（アルコキシ）アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールオキシ、アリールオイル、シクロアルカノイルなどが挙げられるが、これらに限定されない、置換または非置換のC_3－C_{10}シクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）ＮＣＨ（CH_3）$_2$、（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジニル、（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）スルホニル、ハロ、ヘテロシクリル、（ヘテロシクリル）アルコキシアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、メチルピペリジニル、メチルスルホニル、メチルスルホニルフェニル、モルホリニルピリジニル、任意選択で置換されたC_1－C_{10}アルキル、任意選択で置換されたC_5－C_{10}アリール、任意選択で置換されたC_3－C_{10}ヘテロアリール、ペルフルオロアルキル、フェニル、ピペリジニル、ピロリジニルピリジニル、テトラヒドロピラニル、CF_3。置換アルキル基は、例えば、アルキル基上の１個以上の水素原子が、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、アルコキ

シアルコキシ、Ｃ（Ｏ）ＯＭｅ、およびＣ（Ｏ）ＯＥｔから選択されるがこれらに限定されない置換基で置換されていることを示す。置換アリール基は、例えば、アリール基上の１つ以上の水素原子が、－ＳＯ$_2$Ｍｅまたはフェニル基から選択されるがこれらに限定されない置換基で置換されていることを示す。置換ヘテロアリール基は、例えば、ヘテロアリール基上の１つ以上の水素原子が、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノから選択されるがこれらに限定されない置換基で置換されていることを示す。例えば置換ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基上の１つ以上の水素原子が、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アリール、スルホニル、ジメチルアミノスルホニル、アロイル、シクロアルカノイル、アルカノイルおよび－ＯＣ（Ｏ）ＮＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$から選択されるがこれらに限定されない置換基で置換されていることを示す。ある実施態様では、例えばヘテロシクリル基またはアルキル基の同じ炭素上の２つの水素原子が基で置換され、例えば、

【化１４】



およびから選択されるが、これらに限定されないスピロ化合物を形成する。

【００５２】

パーシャルアゴニスト」とは、受容体の生物学的活性が、その受容体に対して天然に存在するリガンドが存在する場合に生じる活性と同じタイプであるが、その程度がより小さい化合物を指す。

【００５３】

薬学的に許容される」という語句は、一般に安全かつ無毒とみなされる分子実体および組成物を指す。特に、本開示の薬学的組成物に使用される薬学的に許容される担体、希釈剤または他の賦形剤は、生理学的に許容され、他の成分と適合性があり、患者に投与された場合、典型的にはアレルギー反応または類似の不快な反応（例えば、胃のむかつき、めまいなど）を生じない。好ましくは、本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される」とは、連邦政府もしくは州政府の規制機関によって承認されるか、または動物、より詳細にはヒトでの使用について米国薬局方もしくは他の一般に認識される薬局方に記載されることを意味する。

【００５４】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩（複数可）」という語句は、哺乳動物での使用に安全かつ有効であり、所望の生物学的活性を有する、本開示の化合物の塩を含む。薬学的に許容される塩には、本開示の化合物または本開示の方法に従って同定された化合物中に存在する酸性基または塩基性基の塩が含まれる。薬学的に許容される酸付加塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩（すなわち、１，１'－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート））塩である。本開示の特定の化合物は、種々のアミノ酸と薬学的に許容される塩を形成し得る。適切な塩基塩としては、アルミニウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩、鉄塩、およびジエタノールアミン塩が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩

基付加塩はまた、有機アミンのようなアミンと形成される。適切なアミンの例は、Ｎ，Ｎ'－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、およびプロカインである。

【００５５】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される担体」には、リン酸緩衝生理食塩水、水、油／水または水／油エマルションなどのエマルション、および様々なタイプの湿潤剤などの標準的な薬学的担体のいずれかが含まれる。また、この用語は、ヒトを含む動物に使用するために、米国連邦政府の規制機関によって承認された、または米国薬局方に記載されている薬剤のいずれをも包含する。

【００５６】

「選択性」または「選択的」という用語は、シグマ受容体、例えばシグマ２受容体に対する化合物の結合親和性（K_i）が、シグマ受容体以外の受容体と比較して異なることを意味する。化合物は、シナプスニューロンにおいて、シグマ受容体に対して高い選択性を有する。シグマ－２受容体、またはシグマ－２受容体とシグマ－１受容体の両方に対するK_iは、非シグマ受容体に対するK_iと比較される。いくつかの実施形態において、化合物は、選択的シグマ－２受容体アンタゴニスト、またはシグマ－１受容体リガンドであり、異なる受容体における結合解離定数K_i値、またはIC_{50}値、または結合定数の比較によって評価されるように、非シグマ受容体と比較して、シグマ受容体への結合に対して少なくとも１０倍、２０倍、３０倍、５０倍、７０倍、１００倍、または５００倍、またはそれ以上高い親和性を有する。異なる受容体におけるK_iまたはIC_{50}値を評価するために、任意の公知のアッセイプロトコルを使用することができ、例えば、Ｃｈｅｎｇ ａｎｄ Ｐｒｕｓｏｆｆ（１９７３）の方法（Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２２，３０９９－３１０８）などにより、解離定数が既知である放射性標識化合物の受容体からの競合的置換をモニターすることによって、または具体的には本明細書で提供されるような方法によって評価することができる。

【００５７】

本明細書で使用する「血漿安定性」という用語は、例えばヒドロラーゼやエステラーゼなどの酵素による血漿中の化合物の分解を意味する。様々なｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイのいずれかを採用することができる。化合物は血漿中で様々な時間にわたってインキュベートされる。各時点における親化`合物（分析物）の残存率は、血漿安定性を反映する。安定性が悪いと、バイオアベイラビリティが低くなる傾向がある。良好な血漿安定性は、３０分後に５０％以上の分析物が残存していること、４５分後に５０％以上の分析物が残存していること、そして好ましくは６０分後に５０％以上の分析物が残存していることと定義できる。

【００５８】

「シグマ－２リガンド」とは、シグマ－２受容体に結合する化合物を指し、アゴニスト、アンタゴニスト、部分アゴニスト、逆アゴニスト、およびこの受容体またはタンパク質の他のリガンドに対する単なる競合物質を含む。

【００５９】

シグマ－２受容体アンタゴニスト化合物」という用語は、シグマ－２受容体に測定可能な量で結合し、シグマ－２受容体結合に起因するアベータ効果オリゴマー誘発シナプス機能障害に関して機能的アンタゴニストとして作用する化合物を指す。

【００６０】

「対象」、「個体」または「患者」という用語は、互換的に使用され、本明細書で使用される場合、ヒトおよび非ヒト動物を含むことが意図される。非ヒト動物には、すべての脊椎動物、例えば、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ニワトリ、両生類、および爬虫類などの哺乳動物および非哺乳動物が含まれるが、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシ、およびウマなどの哺乳動物が好ましい。好ましい対象にはヒト患者が含まれる。本方法は、本明細書に記載の疾患または障害を有するヒト患者の治療に特に適

している。

【００６１】

本明細書で使用される場合、用語「治療」とは、被験体の望ましくない状態または疾患を治療、闘病、改善、防御または改善するために利用される薬剤を意味する。

【００６２】

本明細書に記載される任意の実施形態による化合物、その薬学的に許容される塩または医薬組成物の「治療上有効な量」とは、特定の疾患もしくは障害または病理学的プロセスの少なくとも１つの症状またはパラメータに対して選択された効果をもたらすのに十分な量である。治療効果は、客観的（すなわち、何らかの試験またはマーカーによって測定可能）または主観的（すなわち、対象が効果を示すか、または効果を感じるか、または医師が変化を観察する）であり得る。本明細書に記載の任意の実施形態による化合物の治療有効量は、広義には、０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１～約２５０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約４００ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．１～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．２～約５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約３００ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、体重。本明細書で意図される効果には、必要に応じて、医学的治療および／または予防的治療の両方が含まれる。治療的および／または予防的効果を得るために本開示に従って投与される化合物の特定の用量は、例えば、投与される化合物、投与経路、他の活性成分の共投与、治療される状態、採用される特定の化合物の活性、採用される特定の組成物、患者の年齢、体重、一般的な健康状態、性別、および食事；採用される特定の化合物の投与時間、投与経路、および排泄速度、ならびに治療の期間；を含む、症例を取り巻く特定の状況によって決定される。治療上有効な投与量は、前述の関連状況および健全な医学的判断の行使に照らして、医師が決定する。本明細書に記載される任意の実施形態による治療上有効な量の化合物は、典型的には、生理学的に許容される賦形剤組成物中で投与される場合に、有効な全身濃度または組織内の局所濃度を達成するのに十分であるような量である。単回投与または分割投与でヒトまたは他の動物に投与される本明細書に記載の任意の実施形態による化合物の１日総投与量は、例えば、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１～約２５０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約４００ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．１～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．２～約５ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約３００ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、１日当たり体重。本明細書に記載される任意の実施形態の単回用量医薬組成物は、１日用量を構成するために、そのような量またはその倍数を含むことができる。例えば、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物は、１日１回、２回、３回、または４回など、１日あたり１～４回のレジメンで投与され得る。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される任意の実施形態による化合物の治療有効量は、約０．０１～約２５ｍｇ／ｋｇ／日の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、治療上有効な量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重、約０．１ｍｇ／ｋｇ体重、約０．２ｍｇ／ｋｇ体重、約０．３ｍｇ／ｋｇ体重、約０．４ｍｇ／ｋｇ体重、約０．５ｍｇ／ｋｇ体重、約０．６０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．７０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．８０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．９０ｍｇ／ｋｇ体重、約１ｍｇ／ｋｇ体重、約２．５ｍｇ／ｋｇ体重、約５ｍｇ／ｋｇ体重、約７．５ｍｇ／ｋｇ体重、約１０ｍｇ／ｋｇ体重、約１２．５ｍｇ／ｋｇ体重、約１５ｍｇ／ｋｇ体重、約１７．５ｍｇ／ｋｇ体重、約２０ｍｇ／ｋｇ体重、約２２．５ｍｇ／ｋｇ体重、および約２５ｍｇ／ｋｇ体重；および上限２５ｍｇ／ｋｇ体重、約２２．５ｍｇ／ｋｇ体重、約２０ｍｇ／ｋｇ体重、約１７．５ｍｇ／ｋｇ体重、約１５ｍｇ／ｋｇ体重、約１２．５ｍｇ／ｋｇ体重、約１０ｍｇ／ｋｇ体重、約７．５ｍｇ／ｋｇ体重、約５ｍｇ／ｋｇ体重、約２．５ｍｇ／ｋｇ体重、約１ｍｇ／ｋｇ体重、約０．９ｍｇ／ｋｇ体重、約０．８ｍｇ／ｋｇ体重、約０．７ｍｇ／ｋｇ体重、約０．６ｍｇ／ｋｇ体重、約０．５ｍｇ／ｋｇ体重、約０．４ｍｇ／ｋｇ体重、約０．３ｍ

ｇ／ｋｇ体重、約０．２ｍｇ／ｋｇ体重、約０．１ｍｇ／ｋｇ体重、および約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重。いくつかの実施形態において、治療上有効な量は、約０．１ｍｇ／ｋｇ／日～約１０ｍｇ／ｋｇ／日であり、いくつかの実施形態において、治療上有効な量は、約０．２ｍｇ／ｋｇ／日および約５ｍｇ／ｋｇ／日である。いくつかの実施形態において、本開示による治療レジメンは、そのような治療を必要とする患者に、通常、本明細書に開示される任意の実施形態による化合物、またはその薬学的に許容される塩を、１日当たり、単回用量または複数回用量で、約１ｍｇ～約５０００ｍｇ、約１０ｍｇ～約２０００ｍｇ、約１０ｍｇ～約２００ｍｇ、約２０ｍｇ～約１０００ｍｇ、約２０ｍｇ～約５００ｍｇ、約２０ｍｇ～約４００ｍｇ、約４０ｍｇ～約８００ｍｇ、約５０ｍｇ～約５００ｍｇ、約８０ｍｇ～約１６００ｍｇ、および約５０ｍｇ、投与することを含む。いくつかの実施形態において、治療上有効な量は、５０ｍｇ～５００ｍｇの１日総投与量である。いくつかの実施形態において、１日用量は、約５０ｍｇ、約５５ｍｇ、約６０ｍｇ、約６５ｍｇ、約７０ｍｇ、約７５ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約９５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１１５ｍｇ約１２０ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１３０ｍｇ、約１３５ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１４５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１５５ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１６５ｍｇ、約１７０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約１８０ｍｇ、約１８５ｍｇ、約１９０ｍｇ、約１９５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２０５ｍｇ、約２１０ｍｇ、約２１５ｍｇ約２２０ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２３０ｍｇ、約２３５ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２４５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２５５ｍｇ、約２６０ｍｇ、約２６５ｍｇ、約２７０ｍｇ、約２７５ｍｇ、約２８０ｍｇ、約２８５ｍｇ、約２９０ｍｇ、約２９５ｍｇ、３００ｍｇ、約３０５ｍｇ、約３１０ｍｇ、約３１５ｍｇ約３２０ｍｇ、約３２５ｍｇ、約３３０ｍｇ、約３３５ｍｇ、約３４０ｍｇ、約３４５ｍｇ、約３５０ｍｇ、約３５５ｍｇ、約３６０ｍｇ、約３６５ｍｇ、約３７０ｍｇ、約３７５ｍｇ、約３８０ｍｇ、約３８５ｍｇ、約３９０ｍｇ、約３９５ｍｇ、約４００ｍｇ、約４０５ｍｇ、約４１０ｍｇ、約４１５ｍｇ；約４２０ｍｇ、約４２５ｍｇ、約４３０ｍｇ、約４３５ｍｇ、約４４０ｍｇ、約４４５ｍｇ、約４５０ｍｇ、約４５５ｍｇ、約４６０ｍｇ、約４６５ｍｇ、約４７０ｍｇ、約４７５ｍｇ、約４８０ｍｇ、約４８５ｍｇ、約４９０ｍｇ、約４９５ｍｇ、および約５００ｍｇを上限として、約４９５ｍｇ、約４９０ｍｇ、約４８５ｍｇ、約４８０ｍｇ、約４７５ｍｇ、約４７０ｍｇ約４６５ｍｇ、約４６０ｍｇ、約４５５ｍｇ、約４５０ｍｇ、約４４５ｍｇ、約４４０ｍｇ、約４３５ｍｇ、約４３０ｍｇ、約４２５ｍｇ、約４２０ｍｇ、約４１５ｍｇ、約４１０ｍｇ、約４０５ｍｇ、約４００ｍｇ、約３９５ｍｇ、約３９０ｍｇ、約３８５ｍｇ、約３８０ｍｇ、約３７５ｍｇ、約３７０ｍｇ、約３６５ｍｇ、約３６０ｍｇ、約３５５ｍｇ、約３５０ｍｇ、約３４５ｍｇ、約３４０ｍｇ、約３３５ｍｇ、約３３０ｍｇ、約３２５ｍｇ、約３２０ｍｇ、約３１５ｍｇ、約３１０ｍｇ、約３０５ｍｇ、約３００ｍｇ、約２９５ｍｇ、約２９０ｍｇ、約２８５ｍｇ、約２８０ｍｇ、約２７５ｍｇ、約２６５ｍｇ、約２６０ｍｇ、約２５５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２４５ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２３５ｍｇ、約２３０ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２２０ｍｇ約２１５ｍｇ、約２１０ｍｇ、約２０５ｍｇ２００ｍｇ、約１９５ｍｇ、約１９０ｍｇ、約１８５ｍｇ、約１８０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約１７０ｍｇ、約１６５ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１５５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１４５ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１３５ｍｇ、約１３０ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１００ｍｇ、約９５ｍｇ、約９０ｍｇ；本明細書の任意の実施形態による化合物の約８５ｍｇ、約８０ｍｇ、約７５ｍｇ、約７０ｍｇ、約６５ｍｇ、約６０ｍｇ、約５５ｍｇ、および約５０ｍｇ。いくつかの実施形態において、１日の総用量は、約５０ｍｇ～約１５０ｍｇである。いくつかの実施形態において、１日の総用量は、約５０ｍｇ～約２５０ｍｇである。いくつかの実施形態において、１日の総用量は、約５０ｍｇ～約３５０ｍｇである。いくつかの実施形態において、１日の総用量は約５０ｍｇ～約４５０ｍｇである。いくつかの実施形態では、１日の総用量は約５０ｍｇである。そのような有効量は、そのような医薬製剤の複数の分割用量の投与によって到達され得るので、本開示の医薬製剤は、障害の治療に有効な化合物の全量を必ずしも含む必要はないことが理解されるであろう。化合物は、１日

１回、２回、３回または４回など、１日１～４回のレジメンで投与することができる。
【００６３】
「組織」とは、特定の機能を発揮するために一体化した、同様に特殊化した細胞の集合体を指す。
【００６４】
本明細書で使用される「治療する」、「治療される」、または「治療している」という用語は、治療的処置および予防的または予防的措置の両方を指し、その目的は、望ましくない生理学的状態、障害または疾患から（部分的または全体的に）保護すること、または遅らせること（例えば、発症を軽減または延期すること）であり、あるいは、異常であった、または異常となるパラメータ、値、機能または結果の部分的または全体的な回復または低下抑制などの有益なまたは所望の臨床結果を得ることである。本開示の目的上、有益または所望の臨床結果には、症状の緩和；状態、障害または疾患の程度または勢いまたは発症速度の減少；状態の安定化（すなわち、悪化しない、状態、障害または疾患の状態の安定化（すなわち、悪化しないこと）、状態、障害または疾患の発症の遅延または進行の遅延、状態、障害または疾患の状態の改善、および寛解（部分的であるか全体的であるかを問わない）は、それが実際の臨床症状の即時的な軽減、または状態、障害または疾患の増強または改善につながるか否かを問わない。治療は、過度の副作用を伴わずに臨床的に有意な反応を引き出すことを目指す。治療には、治療を受けなかった場合に予想される生存期間と比較して、生存期間を延長することも含まれる。世界中で５００万人がパーキンソン病を患っている。パーキンソン病の症状は衰弱させ、患者のＱＯＬに悪影響を及ぼすが、パーキンソン病を治療する疾患修飾療法はまだ存在していない。シグマ２モジュレーターは、α－シヌクレインオリゴマーによる神経機能障害を予防する。
【００６５】
α－シヌクレイン（α－ｓｙｎ）病理、すなわちα－ｓｙｎ凝集体からなるレビー小体は、非常に早い時期にパーキンソン病の主な特徴として同定された。それ以来、パーキンソン病の家族型と散発型の両方が、α－ｓｙｎをコードする遺伝子であるＳＣＮＡと関連していることを示すヒトの遺伝学的証拠が積み重ねられてきた。さらに最近では、α－ｓｙｎの可溶性オリゴマー型であるα－ｓｙｎオリゴマー（α－ｓｙｎＯｓ）がパーキンソン病に存在する毒性種であり、細胞内輸送の阻害、正常なオートファジーの阻害、シナプス機能障害や喪失の誘発など、様々な機序によって神経変性に寄与する可能性があることを示す証拠が蓄積されつつある。α－ｓｙｎＯｓはシナプスと相互作用し、シナプスを介して解剖学的に連結した領域に広がることができ、その広がりはパーキンソン病のＢｒａａｋ病期分類や神経細胞におけるレビー小体やシナプスの病理と相関している。臨床におけるα－ｓｙｎ標的化アプローチの大部分は、オリゴマー種を標的とすることを軽視しており、従って、α－ｓｙｎＯｓを効果的に標的とする治療アプローチが緊急に必要とされている。スクリーニングアッセイにより、本明細書で開示する化合物は、組換えα－ｓｙｎＯに誘導される脂質小胞輸送障害およびシャペロンを介するオートファジー（ＬＡＭＰ－２Ａの発現増加）を阻害することができることが同定された。これらの化合物はシグマ２受容体モジュレーターとして同定された。トラフィッキングアッセイにおける濃度依存的な活性を確認した後、これらの化合物をパーキンソン病脳由来α－ｓｙｎＯｓを用いた、より生理学的に適切なトラフィッキングアッセイでテストしたところ、実際にシグマ－２モジュレーターはトラフィッキングを正常に戻した。シグマ２受容体複合体は、膜貫通タンパク質９７（ＴＭＥＭ９７）とプロゲステロン受容体膜成分１（ＰＧＲＭＣ１）から構成されている。シグマ２受容体の構成タンパク質であるＰＧＲＭＣ１とＴＭＥＭ９７、α－ｓｙｎＯｓ、小胞追跡とオートファジーを制御するタンパク質（ＬＣ３Ｂなど）の分子間相互作用が、これらの観察の基礎を形成している可能性がある。重要なことは、これらのデータから、低分子の選択的シグマ２受容体モジュレーターが、神経細胞に対するα－ｓｙｎＯｓの少なくとも一部の毒性作用を阻止できることが初めて示されたことである。シグマ２受容体モジュレーターが、複数のメカニズムを通してα－ｓｙｎＯによる神経毒性を緩和するというｉｎｖｉｔｒｏの概念実証研究は、シグマ２受容体モジュレーター

がパーキンソン病の治療法として有望であることを裏付けている。

【００６６】

使用方法

種々の実施形態は、神経疾患を処置する方法であって、それを必要とする被験体に、本明細書に記載の治療有効量の化合物を投与することを含む、方法に向けられている。

【００６７】

いくつかの実施形態において、神経疾患は、加齢に伴う記憶障害（ＡＡＭＩ）、加齢に伴う認知機能低下（ＡＲＣＤ）、興奮性シヌクレイン症、アルツハイマー病（ＡＤ）からなる群から選択される、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）認知症、常染色体優性パーキンソン病、化学療法誘発性神経障害（ＣＩＰＮ）、認知機能障害なし認知症（ＣＩＮＤ）、認知症、クロイツフェルト・ヤコブ病（ＣＪＤ）、レビー小体型認知症（ＤＬＢ）としても知られるびまん性レビー小体病（ＤＬＢＤ）、レビー小体の存在を特徴とする障害または状態、ダウン症候群、ジスキネジア、てんかん、前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）、ＨＩＶ関連神経認知障害（ＨＡＮＤ）、ＨＩＶ認知症、ハンチントン病、偶発性ＬＢＤ、遺伝性ＬＢＤ、レビー小体型嚥下障害、軽度認知障害（ＭＣＩ）、多発性硬化症、多系統萎縮症（ＭＳＡ）、神経障害（末梢神経障害）、神経障害（末梢神経障害、糖尿病性神経障害、網膜神経障害を含む）、乏突起小脳萎縮症、パーキンソン病（ＰＤ）、前臨床アルツハイマー病（ＰＣＡＤ）、精神疾患（統合失調症、双極性障害、うつ病、躁病、不安障害、心的外傷後ストレス障害、せん妄、摂食障害、自閉症、レム睡眠行動障害、幻覚、注意欠陥多動性障害、精神病を含むがこれらに限定されない）、純粋自律神経不全、発作、シャイ・ドレーガー症候群、線条体変性、シヌクレイン病、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）、アルツハイマー病とパーキンソン病の合併および／またはＭＳＡ、血管性痴呆、α－シヌクレインの異常発現、安定性、活性および／または細胞プロセッシングに関連する疾患、障害または状態、レビー小体の存在を特徴とする疾患、障害または状態、およびそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【００６８】

種々の実施形態は、神経疾患を処置する方法であって、それを必要とする被験体に、本明細書に記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法に向けられる。

【００６９】

いくつかの実施形態は、パーキンソン病を治療する方法であって、それを必要とする被験体に、本明細書に記載の治療有効量の化合物を投与することを含む、方法に向けられている。

【００７０】

いくつかの実施形態は、ハンチントン病を治療する方法であって、それを必要とする被験体に、本明細書に記載の治療有効量の化合物を投与することを含む、方法に向けられている。

【００７１】

いくつかの実施形態は、レビー小体型認知症（ＤＬＢ）としても知られるびまん性レビー小体病（ＤＬＢＤ）を治療する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載の治療有効量の化合物を投与することを含む、方法に向けられている。

【００７２】

いくつかの実施形態は、神経細胞における細胞死を予防する方法であって、それを必要とする被験体に、本明細書に記載の治療有効量の化合物を投与することを含む、方法に向けられている。

【００７３】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物は、神経疾患における細胞機能不全に対して保護的であり得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物は、神経学的疾患に関連する細胞機能不全を予防し得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物は、神経疾患に関連する細胞機能不全を予防し得、ここで、細胞機能不全

は、オリゴマーアベータへの曝露、酸化ストレス、および補体Ｃ３の活性によって引き起こされ得る。いくつかの実施形態において、神経疾患は、加齢に伴う記憶障害（ＡＡＭＩ）、加齢に伴う認知機能低下（ＡＲＣＤ）、興奮性シヌクレイン症、アルツハイマー病（ＡＤ）、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）痴呆から選択される、常染色体優性パーキンソン病、化学療法誘発性神経障害（ＣＩＰＮ）、認知障害なし（ＣＩＮＤ）、認知症、クロイツフェルト・ヤコブ病（ＣＪＤ）、レビー小体型認知症（ＤＬＢ）としても知られるびまん性レビー小体病（ＤＬＢＤ）、レビー小体の存在を特徴とする疾患または状態、ダウン症候群、ジスキネジア、てんかん、前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）、ＨＩＶ関連神経認知障害（ＨＡＮＤ）、ＨＩＶ認知症、ハンチントン病、偶発性ＬＢＤ、遺伝性ＬＢＤ、レビー小体型嚥下障害、軽度認知障害（ＭＣＩ）、多発性硬化症、多系統萎縮症（ＭＳＡ）、神経障害（末梢神経障害）、神経障害（末梢神経障害、糖尿病性神経障害、網膜神経障害を含む）、乏突起小脳萎縮症、パーキンソン病（ＰＤ）、前臨床アルツハイマー病（ＰＣＡＤ）、精神疾患（統合失調症、双極性障害、うつ病、躁病、不安障害、心的外傷後ストレス障害、せん妄、摂食障害、自閉症、レム睡眠行動障害、幻覚、注意欠陥多動性障害、精神病を含むがこれらに限定されない）、純粋自律神経不全、発作、シャイ・ドレーガー症候群、線条体変性、シヌクレイン病、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）、アルツハイマー病とパーキンソン病の合併および／またはＭＳＡ、血管性痴呆、α－シヌクレインの異常発現、安定性、活性および／または細胞プロセッシングに関連する疾患、障害または状態、レビー小体の存在を特徴とする疾患、障害または状態、およびそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【００７４】

いくつかの実施形態において、酸化ストレスは細胞損傷をもたらす。いくつかの実施形態において、細胞損傷は、細胞毒性、脂質過酸化、カルボニル形成、活性酸素種の形成、ミトコンドリア膜電位の変化、ミトコンドリア質量の変化ミトコンドリア機能の変化、自己貪食フラックスの変化、リソソームの完全性の喪失、リソソーム活性の変化、視細胞外分節（ＰＯＳ）輸送の欠陥、毒性高分子の蓄積、軸索損傷、細胞老化、アポトーシス、および細胞死からなる群から選択される。

【００７５】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の治療有効量の化合物を、それを必要とする被験体に投与する工程を含む、細胞毒性を予防する方法を対象とする。

【００７６】

いくつかの実施形態は、リソソーム活性の変化を予防する方法であって、それを必要とする被験体に、本明細書に記載の治療有効量の化合物を投与する工程を含む、方法に向けられている。

【００７７】

いくつかの実施形態は、オートファジーフラックスの変化を予防する方法であって、それを必要とする被験体に、本明細書に記載の治療有効量の化合物を投与する工程を含む、方法に向けられている。

【００７８】

いくつかの実施形態は、細胞死を予防する方法であって、それを必要とする被験体に、治療有効量の本明細書に記載の化合物を投与する工程を含む、方法を対象とする。

【００７９】

いくつかの実施形態は、アポトーシスを予防する方法であって、それを必要とする被験体に、治療有効量の本明細書に記載の化合物を投与する工程を含む、方法を対象とする。

【００８０】

いくつかの実施形態は、補体Ｃ３機能不全を予防する方法であって、それを必要とする被験体に、治療有効量の本明細書に記載の化合物を投与する工程を含む、方法を対象とする。

【００８１】

いくつかの実施形態において、補体Ｃ３の機能不全は細胞損傷をもたらす。いくつかの

実施形態において、細胞損傷は、細胞死、経上皮電気抵抗（ＴＥＥＲ）の欠損、およびＲＰＥバリアの欠損からなる群から選択される。

【００８２】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載の治療有効量の化合物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、炎症を予防する方法を対象とする。

【００８３】

いくつかの実施形態は、神経疾患の進行を遅らせる方法であって、それを必要とする被験体に、治療有効量の本明細書に記載の化合物を投与する工程を含む、方法を対象とする。

【００８４】

いくつかの実施形態は、神経疾患を予防する方法であって、それを必要とする被験体に、治療有効量の本明細書に記載の化合物を投与する工程を含む、方法を対象とする。

【００８５】

いくつかの実施形態は、神経疾患に関連する症状の進行を遅らせる方法であって、それを必要とする被験体に、本明細書に記載の治療有効量の化合物を投与する工程を含む、方法を対象とする。

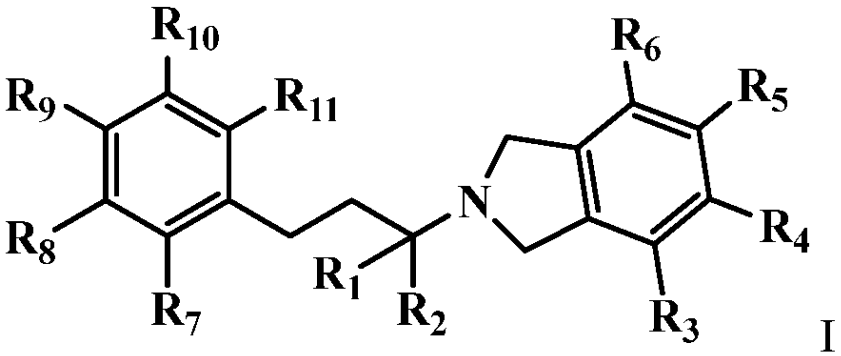
【００８６】

本発明で使用する化合物

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、以下からなる群より選択される化合物である：

Ａ．式Ｉの化合物、

【化１５】



Ｉ

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中

R_1およびR_2の各々は、独立して、Ｈ、C_1－C_6アルキル、またはCH_2OR'から選択され；

ここで、R_1、およびR_2に存在する場合、各Ｒ'は、独立して、ＨまたはC_1－C_6アルキルであり、

R_3、R_4、R_5、およびR_6の各々は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、ＯＨ、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、Ｏ（C_1－C_6アルキル）、OCF_3、OCH_2CH_2OH、Ｏ（C_1－C_6アルキル）ＯＨ、Ｏ（C_1－C_6ハロアルキル）、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、CF_3、ＣＮ、NO_2、NH_2、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6ヒドロキシアルキル、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルキル、アリール、ヘテロアリール、C_3－C_7シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、CO_2R'、Ｃ（Ｏ）Ｒ'、ＮＨ（C_1－C_4アルキル）、Ｎ（C_1－C_4アルキル）$_2$、ＮＨ（C_3－C_7シクロアルキル）、ＮＨＣ（Ｏ）（C_1－C_4アルキル）、$CONR'_2$、ＮＣ（Ｏ）Ｒ'、ＮＳ（Ｏ）$_n$Ｒ'、Ｓ（Ｏ）$_n$ＮＲ'$_2$、Ｓ（Ｏ）$_n$Ｒ'、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_4アルキル）、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ'）$_2$、Ｃ（Ｏ）（C_1－C_4アル

キル）、およびＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）からなる群より独立して選択され、
ここで、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、およびＲ６に存在する場合、各Ｒ'は、Ｈ、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、Ｃ３－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、または任意選択で置換されたアリール、アルキルアリール、ピペラジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、およびＮ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）２からなる群より独立して選択され、ここで、任意選択で置換された基は、Ｃ１－Ｃ６アルキルまたはＣ２－Ｃ７アシルから選択され、
またはＲ３およびＲ４は、それらが結合しているＣ原子と一緒になって、ＯＨ、アミノ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、アリール、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、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１個、２個、３個、４個、または５個の置換基で任意に置換される４員、５員、６員、７員または８員のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルを形成するか；またはＲ３およびＲ４が連結して－Ｏ－ＣＣ１－２メチレン－Ｏ－基を形成するか、
または、Ｒ４およびＲ５は、それらが結合しているＣ原子と一緒になって、ＯＨ、アミノ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、アリール、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、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１個、２個、３個、４個、または５個の置換基で任意に置換される４員、５員、６員、７員または８員のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルを形成するか、またはＲ４、Ｒ５が連結して－Ｏ－Ｃ１－２メチレン－Ｏ－基を形成するものから独立して選択される１個、２個、３個、４個、または５個の置換基で任意に置換され；
Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、およびＲ１１の各々は、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ＯＨ、ＯＣＨ３、ＯＣＨ（ＣＨ３）２、ＯＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２、ＯＣ（ＣＨ３）３、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＯＣＦ３、ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）ＯＨ、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｏ（ＣＯ）Ｒ'、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＦ３、ＣＮ、ＮＯ２、ＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ＣＯ２Ｒ'、Ｃ（Ｏ）Ｒ'、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）２、ＮＨ（Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル）、ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、ＣＯＮＲ'２、ＮＣ（Ｏ）Ｒ'、ＮＳ（Ｏ）ｎＲ'、Ｓ（Ｏ）ｎＮＲ'２、Ｓ（Ｏ）ｎＲ'、Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ'）２、Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、およびＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）からなる群より独立して選択され；ここで、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、およびＲ１１に存在する場合、各Ｒ'は、Ｈ、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、Ｃ３－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、アリール、アルキルアリール、ピペラジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、およびＮ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）２からなる群より独立して選択され；
またはＲ７およびＲ８は、それらが結合しているＮまたはＣ原子と一緒になって、ＯＨ、アミノ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、アリール、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、ヘテロシクロアルキルから独立して選択される１個、２個、３個、４個、または５個の置換基で任意に置換される４員、５員、６員、７員または８員のシクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成するか、またはＲ７、Ｒ８が連結して－Ｏ－Ｃ１－２メチレン－Ｏ－基を形成するか；
またはＲ８およびＲ９は、それらが結合しているＮまたはＣ原子と一緒になって、ＯＨ

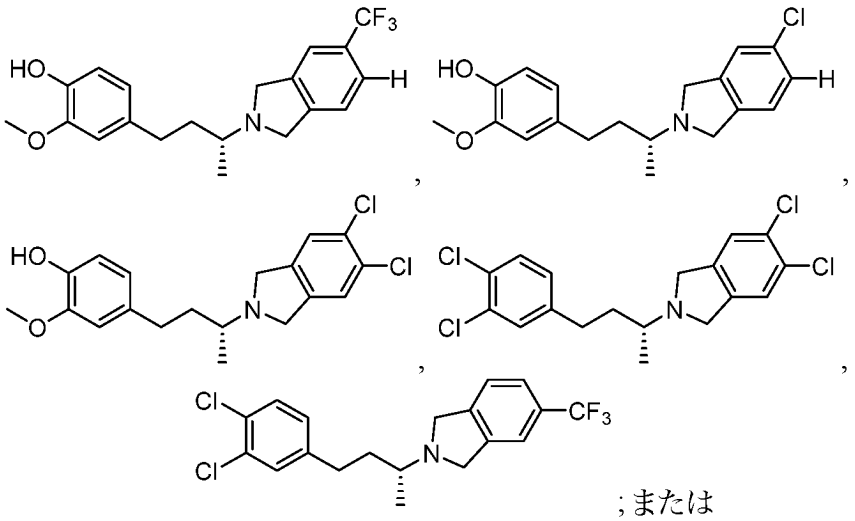
、アミノ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルから独立して選択される１個、２個、３個、４個、または５個の置換基で任意に置換される４員、５員、６員、７員または８員のシクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成するか、またはＲ８、Ｒ９が連結して－Ｏ－Ｃ１－２メチレン－Ｏ－基を形成し；

各ｎは独立して０、１または２である；

ただし、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、およびＲ１１はすべてＨではなく；および

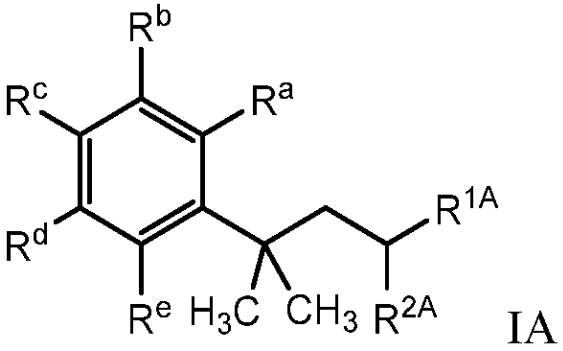
ただし、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩は除く：

【化１６】



Ｂ．式ＩＡの化合物

【化１７】



またはその薬学的に許容される塩であって、

ここで

Ｒａ、Ｒｂ、Ｒｃ、ＲｄおよびＲｅの各々は、独立して、Ｈ、ヒドロキシル、Ｃｌ、Ｆ、メチル、－ＯＣＨ３、－ＯＣ（ＣＨ３）３、Ｏ－ＣＨ（ＣＨ３）２、ＣＦ３、ＳＯ２ＣＨ３、およびモルホリノからなる群から選択される；

Ｒ１Ａは、水素、アルキル、フェニル、または－ＣＨ＝Ｃ（ＣＨ３）２からなる群から選択され；そして

Ｒ２Ａは、任意に置換された環状アミノ基である。

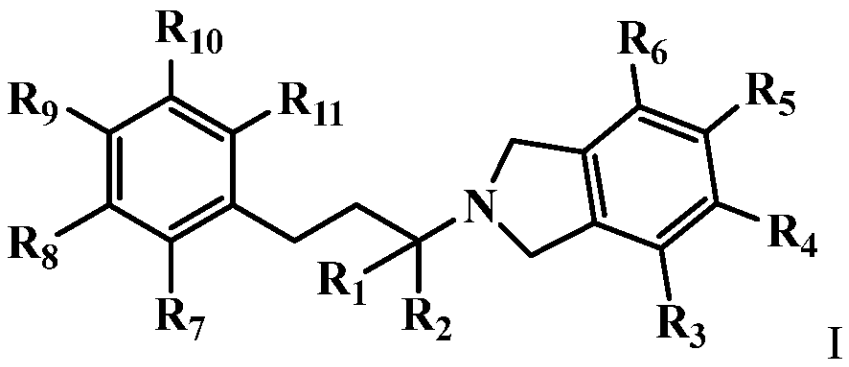
【００８７】

式Ｉの化合物

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物から選

択され、

【化１８】



I

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

R_1およびR_2の各々は、独立して、H、C_1-C_6アルキル、またはCH_2OR'から選択される。ここで、R_1、およびR_2に存在する場合、各R'は、独立して、Hまたは$C-C_{16}$アルキルであり；

R_3、R_4、R_5、およびR_6の各々は、H、C_1-C_6アルキル、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O（C_1-C_6アルキル）、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O（C_1-C_6アルキル）OH、O（C_1-C_6ハロアルキル）、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1-C_6ハロアルキル、C_1-C_6ヒドロキシアルキル、C_1-C_6アルコキシC_1-C_6アルキル、アリール、ヘテロアリール、C_3-C_7シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、CO_2R'、C（O）R'、NH（C_1-C_4アルキル）、N（C_1-C_4アルキル）$_2$、NH（C_3-C_7シクロアルキル）、NHC（O）（C_1-C_4アルキル）、$CONR'_2$、NC（O）R'、NS（O）$_n$R'、S（O）$_n$NR'$_2$、S（O）$_n$R'、C（O）O（C_1-C_4アルキル）、OC（O）N（R'）$_2$、C（O）（C_1-C_4アルキル）、およびC（O）NH（$C-C_{14}$アルキル）からなる群より独立して選択され；ここで、R_3、R_4、R_5、およびR_6に存在する場合、各R'は、H、CH_3、CH_2CH_3、C_3-C_6アルキル、C_1-C_6ハロアルキル、または任意選択で置換されたアリール、アルキルアリール、ピペラジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、C_1-C_6アルコキシ、NH（C_1-C_4アルキル）、およびN（C_1-C_4アルキル）$_2$からなる群より独立して選択され、ここで、任意選択で置換された基は、C_1-C_6アルキルまたはC_2-C_7アシルから選択され；

またはR_3およびR_4は、それらが結合しているC原子と一緒になって、OH、アミノ、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ハロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_1-C_6ハロアルコキシ、アリール、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、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１個、２個、３個、４個、または５個の置換基で任意に置換される４員、５員、６員、７員または８員のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルを形成するか、またはR_3およびR_4が連結して－O－C_{1-2}メチレン－O－基を形成するか；

またはR_4およびR_5は、それらが結合しているC原子と一緒になって、OH、アミノ、ハロ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ハロアルキル、C_1-C_6アルコキシ、C_1-C_6ハロアルコキシ、アリール、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、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１個、２個、３個、４個、または５個の置換基で任意に置換される４員、５員、６員、７員または８員のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルを形成するか、またはR_4、R_5が連結して－O－C_{1-2}メチレン－O－基を形成し；

R_7、R_8、R_9、R_{10}、およびR_{11}の各々は、H、C_1－C_6アルキル、OH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O（C_1－C_6アルキル）、OCF_3、OCH_2CH_2OH、O（C_1－C_6アルキル）OH、O（C_1－C_6ハロアルキル）、O（CO）R'、F、Cl、Br、I、CF_3、CN、NO_2、NH_2、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6ヒドロキシアルキル、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルキル、アリール、ヘテロアリール、C_3－C_7シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、CO_2R'、C（O）R'、NH（C_1－C_4アルキル）、N（C_1－C_4アルキル）$_2$、NH（C_3－C_7シクロアルキル）、NHC（O）（C_1－C_4アルキル）、$CONR'_2$、NC（O）R'、NS（O）$_n$R'、S（O）$_n$NR'$_2$、S（O）$_n$R'、C（O）O（C_1－C_4アルキル）、OC（O）N（R'）$_2$、C（O）（C_1－C_4アルキル）、およびC（O）NH（C_1－C_4アルキル）からなる群より独立して選択され、ここで、R_7、R_8、R_9、R_{10}、およびR_{11}に存在する場合、各R'は、H、CH_3、CH_2CH_3、C_3－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、アリール、アルキルアリール、ピペラジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、C－C_{16}アルコキシ、NH（C_1－C_4アルキル）、およびN（C_1－C_4アルキル）$_2$からなる群より独立して選択され；

またはR_7およびR_8は、それらが結合しているNまたはC原子と一緒になって、OH、アミノ、ハロ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6ハロアルコキシ、アリール、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、ヘテロシクロアルキルから独立して選択される１個、２個、３個、４個、または５個の置換基で任意に置換される４員、５員、６員、７員または８員のシクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成するか、またはR_7、R_8が連結して－O－C_{1-2}メチレン－O－基を形成するか；

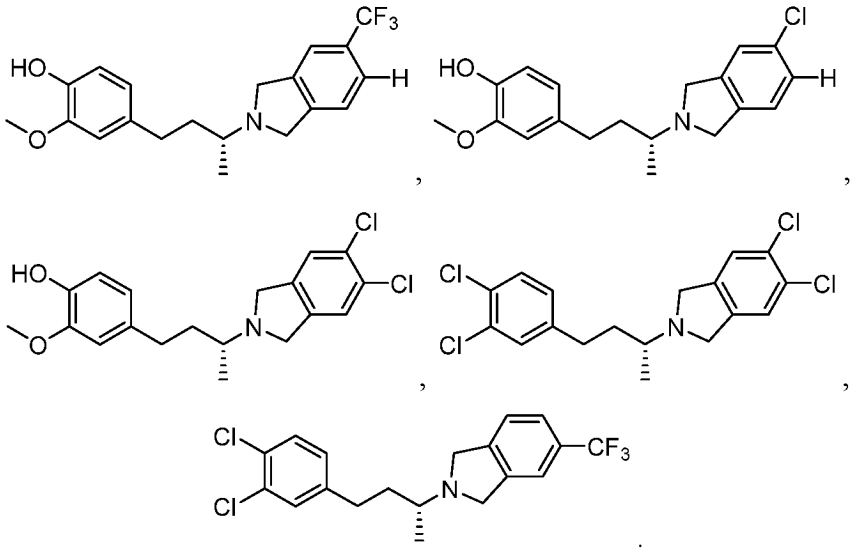
またはR_8およびR_9は、それらが結合しているNまたはC原子と一緒になって、OH、アミノ、ハロ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルから独立して選択される１個、２個、３個、４個、または５個の置換基で任意に置換される４員、５員、６員、７員または８員のシクロアルキル基、アリール基、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成するか、またはR_8、R_9が連結して－O－C_{1-2}メチレン－O－基を形成し；

各ｎは独立して０、１または２であり、

ただし、R_7、R_8、R_9、R_{10}、およびR_{11}はすべてHではなく、および

ただし、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩は除く：

【化１９】



【００８８】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、ここで、R_1およびR_2は、それぞれ独立して、ＨまたはCH_3から選択される；R_3、R_4、R_5、およびR_6は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ－C_{16}アルキル、ＯＨ、OCH_3、Ｏ（C_1－C_6アルキル）、Ｏ（C_1－C_6ハロアルキル）、Ｆ．Ｃｌ、CF_3、アリール、ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル、CO_2R'、Ｃ（Ｏ）Ｒ'、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ'）$_2$，$CONR'_2$、ＮＣ（Ｏ）Ｒ'、ＮＳ（Ｏ）$_n$Ｒ'、Ｓ（Ｏ）$_n$$NR'_2$、Ｓ（Ｏ）$_n$Ｒ'から選択され；ここで、ｎ＝０、１、または２であり、Ｒ'は、各々独立して、Ｈ、CH_3、CH_2CH_3、C_3－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキルであり、または任意選択で置換されたピペラジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、またはアリールであり、ここで、任意選択で置換された基は、C_1－C_6アルキルまたはC_2－C_7アシルから選択され、またはR_3およびR_4は、それらが結合しているＣ原子と一緒になって、５員もしくは６員のC_{3-7}シクロアルキル、またはアリールを形成するか、またはR_4およびR_5は、それらが結合しているＣ原子と一緒になって、C_{3-7}シクロアルキル、または５員もしくは６員のアリールを形成するか、またはR_3、R_4が連結して－Ｏ－C_{1-2}メチレン－Ｏ－基を形成するか、またはR_4、R_5が連結して－Ｏ－C_{1-2}メチレン－Ｏ－基を形成し、およびR_7、R_8、R_9、R_{10}、およびR_{11}は、それぞれ独立して、Ｈ、ＯＨ、CH_3、CH_2CH_3、Ｆ、Ｃｌ、CF_3、OCF_3、C_1－C_6ハロアルキル、OCH_3、Ｏ（C_1－C_6アルキル）、OCH_2CH_2OH、Ｏ（C_1－C_6アルキル）ＯＨ、アリール、ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル、アルキルアリール、CO_2R'、$CONR'_2$、Ｓ（Ｏ）$_n$$NR'_2$、Ｓ（Ｏ）$_n$Ｒ'、Ｃ（Ｏ）Ｏ（$C_{1-4}$アルキル）、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ'）$_2$、およびＣ（Ｏ）ＮＨ（$C_{1-4}$アルキル）から選択され；ここで、ｎ＝０、１、または２であり、Ｒ'はそれぞれ独立して、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、アリール、アルキルアリール、またはC_{1-6}アルコキシである。

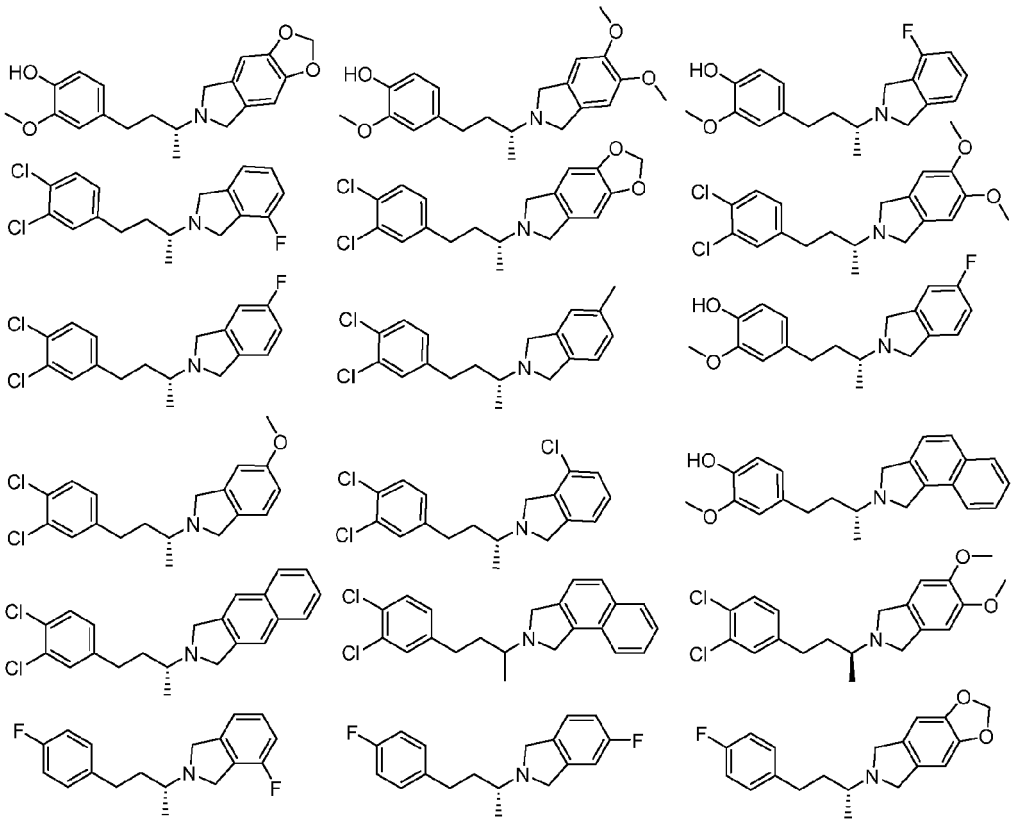
【００８９】

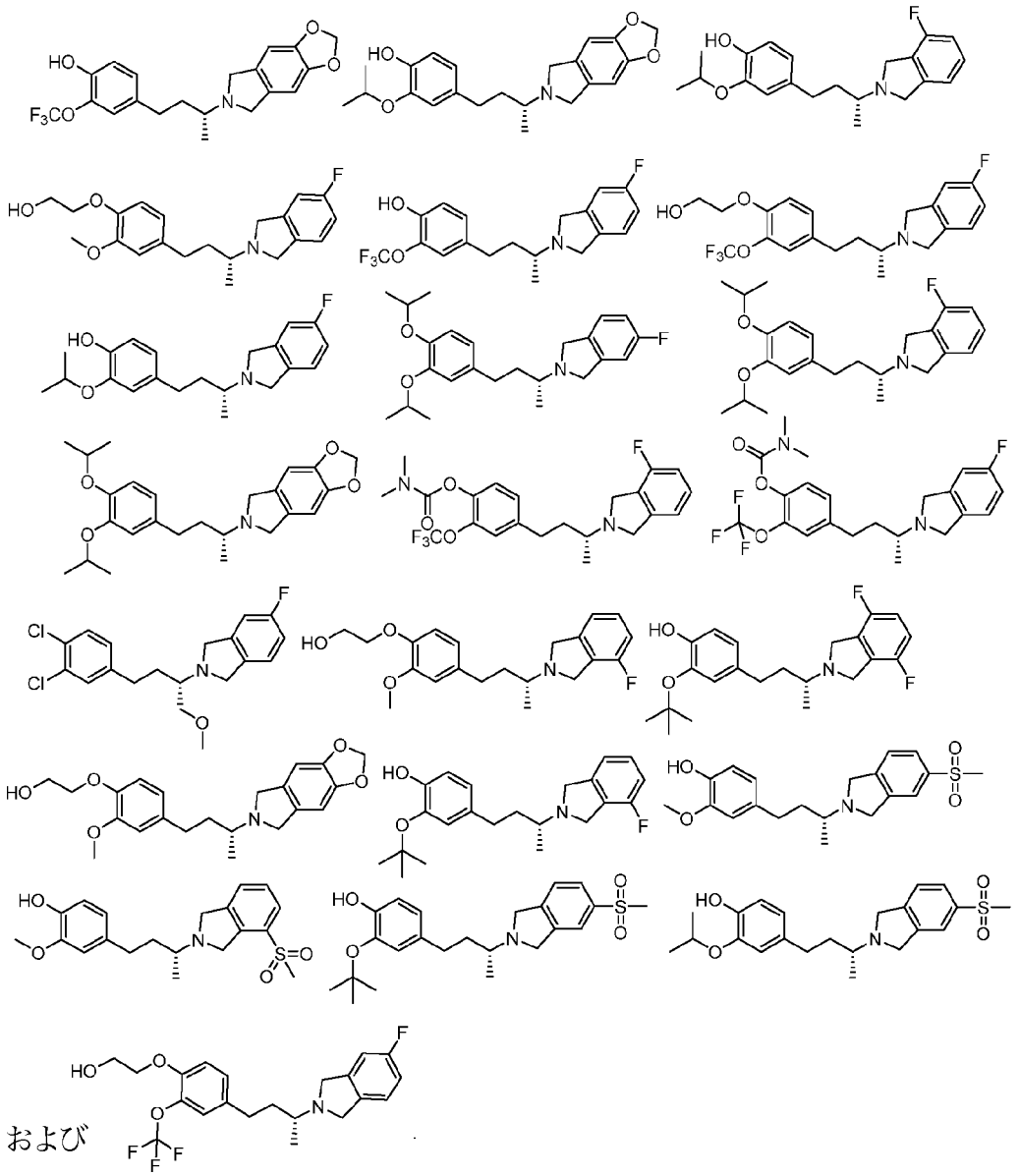
いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R_7、R_{10}、R_{11}は各々Ｈである；R_3およびR_4は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｓ（Ｏ）$_n$Ｒ'、Ｃ（Ｏ）Ｒ'から選択され、ｎ＝２であり、Ｒ'は、CH_3、ピペラジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、モルホリニルから選択され、R_8は、ＯＨ、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、または$OC(CH_3)_3$から選択され、R_9はＯＨである。

【００９０】

いくつかの実施形態において、本発明において使用するための化合物本発明において使用するための化合物は、式Ｉの化合物、または薬学的に許容されるその塩であり、以下からなる群より選択される：

【化２０】



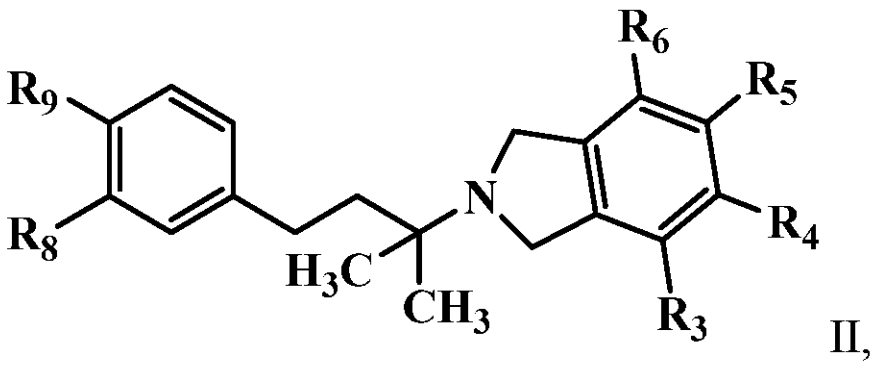


および

【００９１】

さらなる実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＩの化合物、またはその薬学的に許容される塩である：

【化２１】



ここで、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５，およびＲ６は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、ＯＨ、

CH_3、C_{1-6}アルキル、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、OC_{1-6}アルキル、アリール、ヘテロアリールから選択される、ヘテロシクロアルキル、CO_2R'、$CONR'_2$、$NC(O)R'$、$NS(O)_nR'$、$S(O)_nNR'_2$、$S(O)_nR'$、$C(O)R'$、$OC(O)N(R')_2$、または$C(O)NH(C_{1-4}$アルキル）であり、ここでｎ＝０、１、または２であり、およびR'は、各々独立して、H、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6ハロアルキル；または任意選択で置換されたアリール、アルキルアリール、ピペラジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、C_{1-6}アルコキシ、$NH(C_{1-4}$アルキル）、または$NH(C_{1-4}$アルキル）$_2$であり、ここで、任意選択で置換された基は、C_1-C_6アルキルまたはC_2-C_7アシルから選択され；

またはR_3、R_4、それらが結合しているC原子と一緒になって、６員アリールを形成するか、またはR_3、R_4、それらが結合して、－Ｏ－C_{1-2}メチレン－Ｏ－基を形成するか；またはR_4、R_5、それらが結合しているC原子と一緒になって、６員アリールを形成するか；またはR_4、R_5、それらが結合して、－Ｏ－C_{1-2}メチレン－Ｏ－基を形成し；および

R_8およびR_9はそれぞれ独立して、H、Ｃｌ、F、OH、CH_3、C_{1-6}アルキル、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、O(CO)R'、OC_{1-6}アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CO_2R'、$CONR'_2$、$NC(O)R'$、$NS(O)_nR'$、$S(O)_nNR'_2$、$S(O)_nR'$、$OC(O)N(R')_2$、または$C(O)NH(C_{1-4}$アルキル）から選択され；

または、R_8およびR_9は、それらが結合しているＮまたはＣ原子と一緒になって、OH、アミノ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルコキシ、アリール、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、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される１個、２個、３個、４個、または５個の置換基で、任意選択で置換される４員、５員、６員、７員または８員のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、R^9およびR^{10}は、それぞれ独立して、結合、Ｃ、Ｎ、Ｓ、およびＯから選択され、またはR_8およびR_9が連結して－Ｏ－C_{1-2}メチレン－Ｏ－基を形成する。

【００９２】

さらなる実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＩの化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、ここで、R_3、R_4、R_5およびR_6の少なくとも１つはＨではなく；そしてR_8およびR_9の少なくとも１つはＨではない。

【００９３】

他の実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＩの化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、ここで、R_7、R_{10}、R_{11}は、各々、Ｈであり；R_3およびR_4は、それぞれ独立して、H、F、Ｃｌ、$S(O)_nR'$、$C(O)R'$から選択され、ｎ＝２であり、R'は、CH_3、または任意選択で置換されたピペラジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、またはモルホリニルから選択され、任意選択で置換された基は、C_1-C_6アルキルまたはC_2-C_7アシルから選択され、R_8は、OH、Ｃｌ、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、または$OC(CH_3)_3$から選択され、R_9は、ＯＨまたはＣｌである。

【００９４】

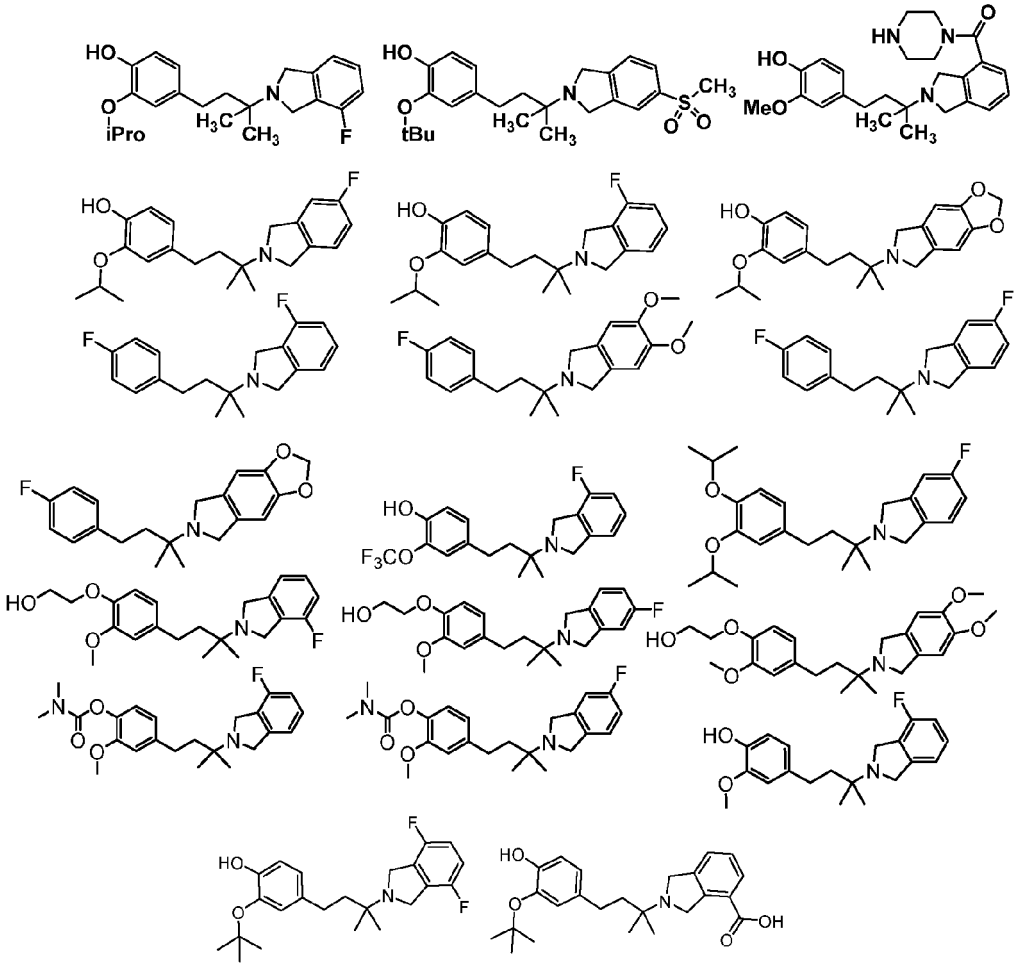
さらなる実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＩの化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R_3およびR_4は、それぞれ独立して、H、F、Ｃｌ、$S(O)_nR'$、$C(O)R'$から選択され、ｎ＝２であり、R'は、CH_3、ピペラジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、またはモルホリニルから選択さレ、R_5およびR_6はそれぞれＨであり、R_8はOH、OCH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OCH_2CH(CH_3)_2$、または$OC(CH_3)_3$から選択され、R_9はＯＨである。

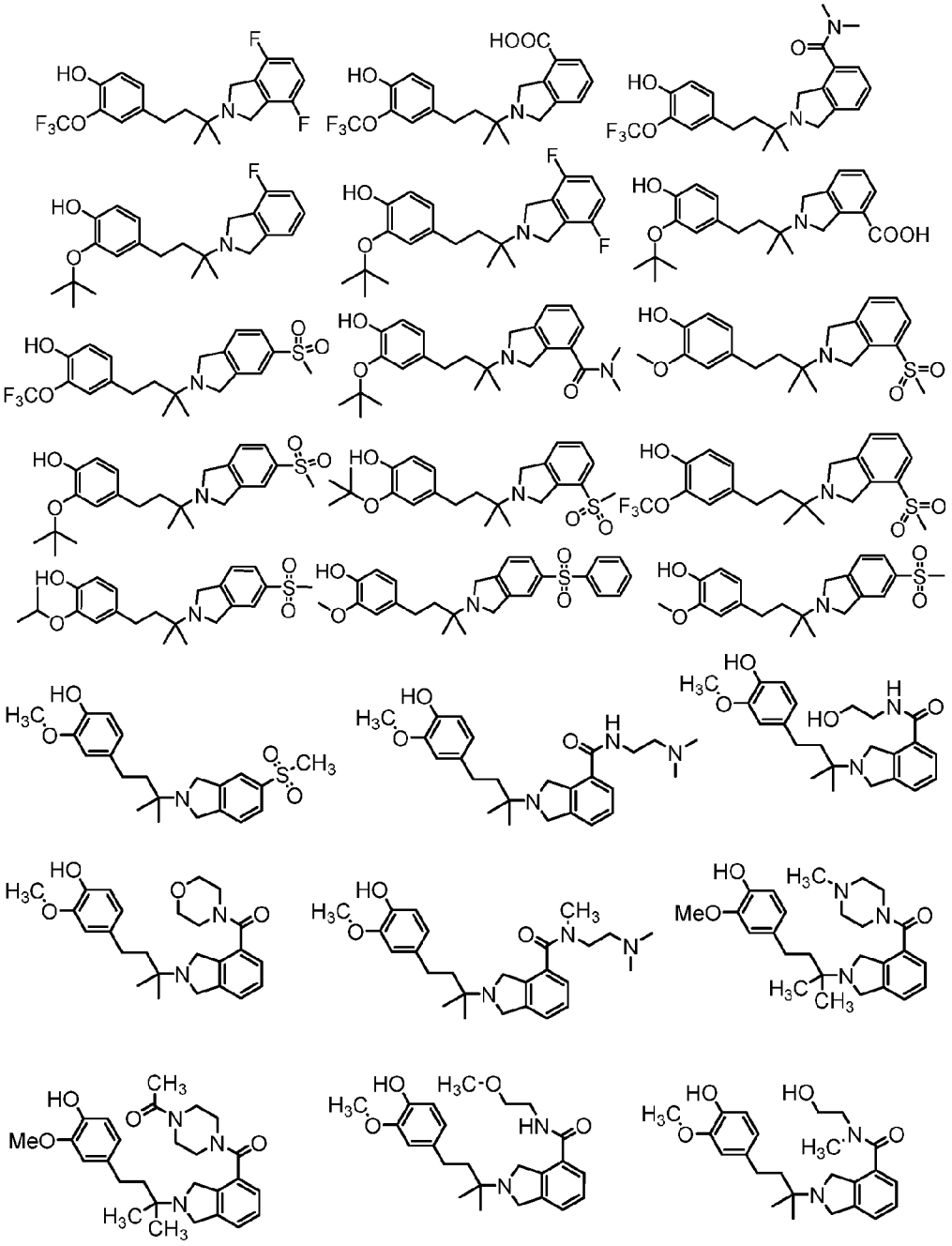
【００９５】

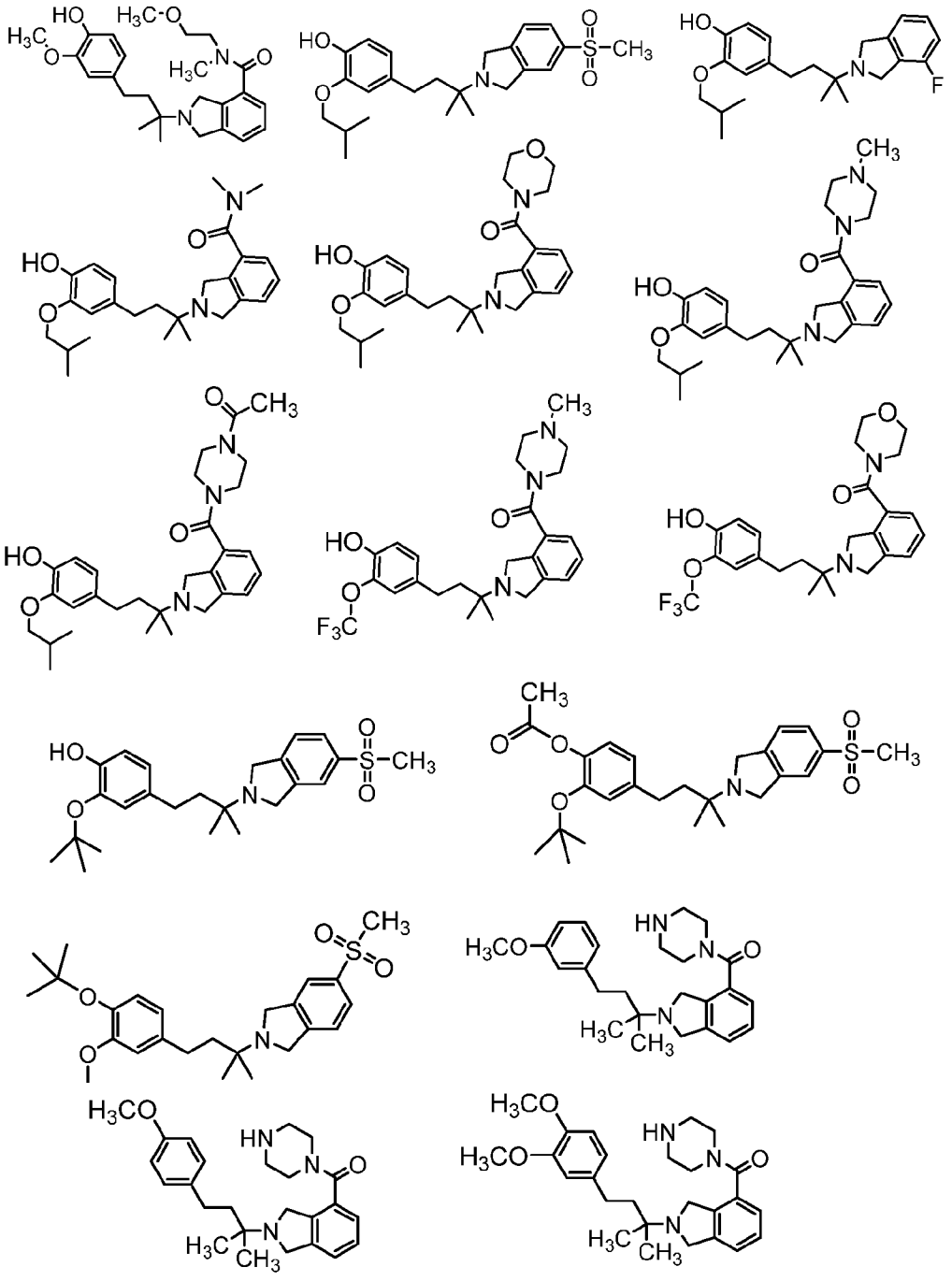
さらなる実施形態において、本発明で使用するための化合物、またはその薬学的に許容

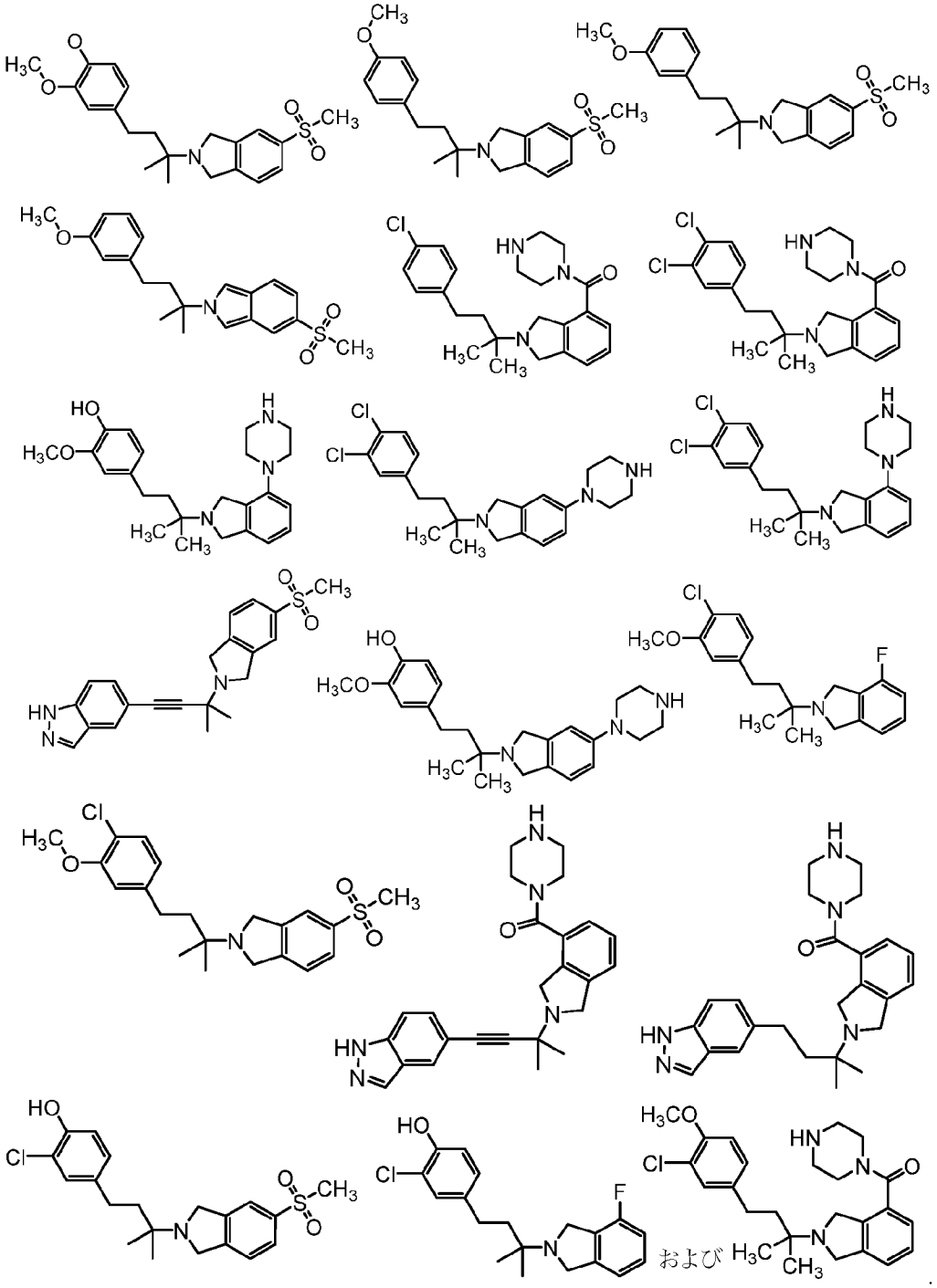
される塩は、以下の群より選択される。

【化２２】





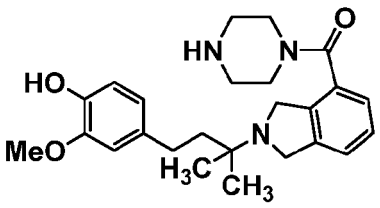
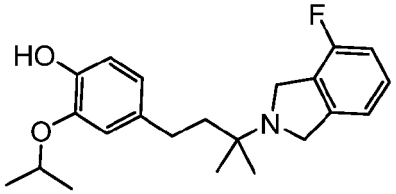
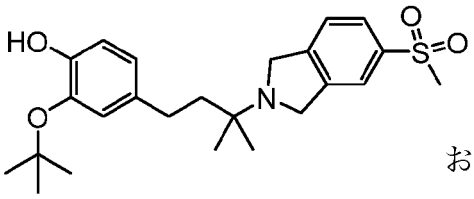
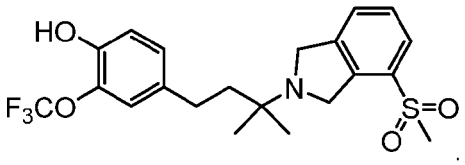




【００９６】

さらなる実施形態において、本発明で使用するための化合物、またはその薬学的に許容される塩は、以下の群より選択される。

【化２３】

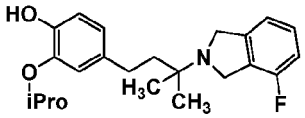
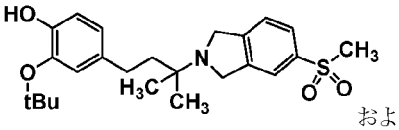
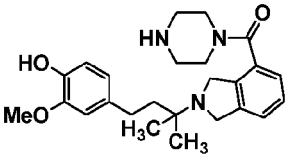



および


。

【００９７】

さらなる実施形態において、本発明で使用するための化合物、またはその薬学的に許容される塩は、以下の群より選択される。

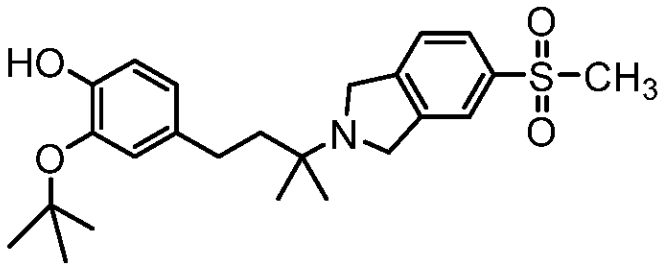
【化２４】



および


【００９８】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、

【化２５】

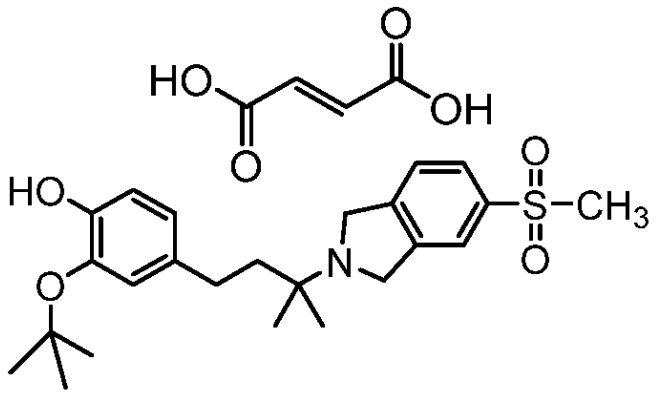


またはその薬学的に許容される塩である。

【００９９】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、以下である。

【化２６】



.

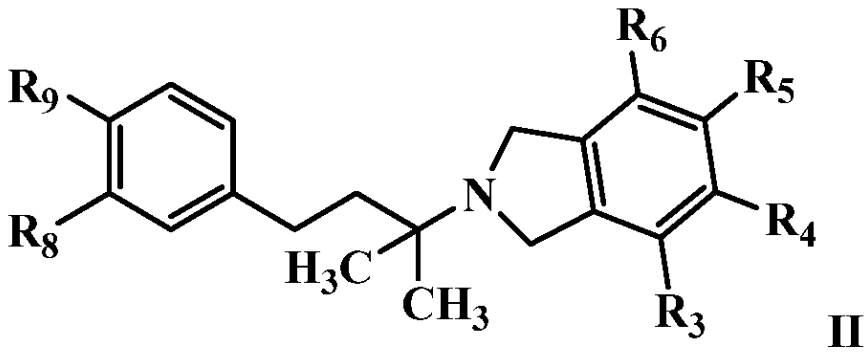
【０１００】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物、またはその薬学的に許容される塩は、式ＩのＲ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、およびＲ１１の各々が本明細書で定義されるとおりである化合物であり、但し、Ｒ１、Ｒ３、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ１０およびＲ１１が各々Ｈである場合；Ｒ２はＣＨ３であり；Ｒ８はＯＣＨ３またはＣｌであり、およびＲ９はＯＨまたはＣｌであり、およびＲ４はＣｌまたはＣＦ３ではなく、そしてＲ５はＣｌまたはＣＦではない。３

【０１０１】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＩの化合物

【化２７】

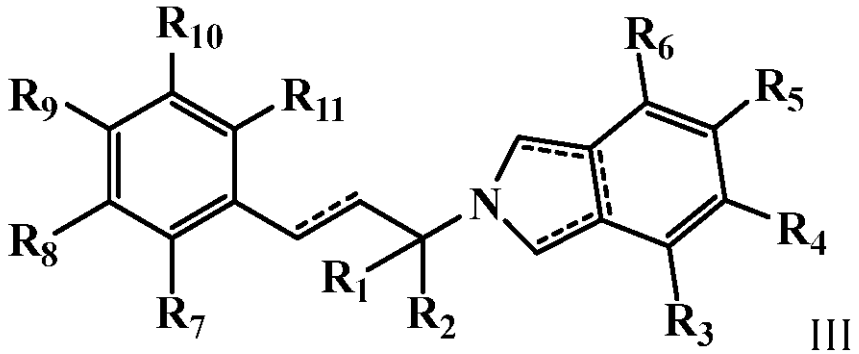


またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ８、およびＲ９は、本明細書に記載の通りである。

【０１０２】

別の実施形態では、本発明で使用する化合物は、式ＩＩＩの化合物

【化２８】



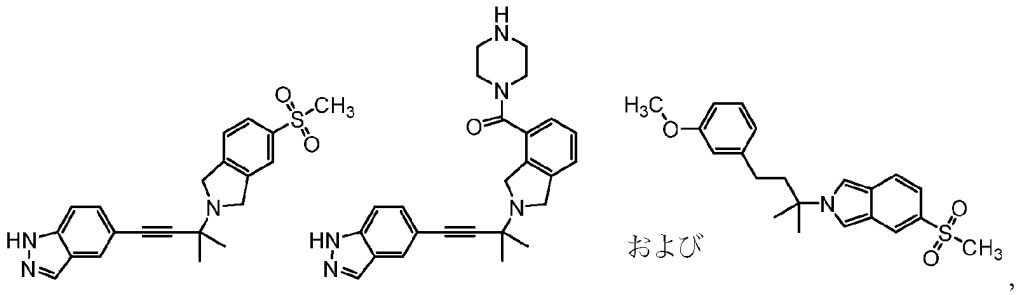
III

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０およびＲ１１は、本明細書において提供されるとおりであり、各－－－－は、独立して、単結合、二重結合または三重結合から選択される。

【０１０３】

いくつかの態様において、本発明で使用するための化合物は、以下からなる群から選択される式ＩＩＩによる化合物

【化２９】



およびまたはその薬学的に許容される塩である。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物のラセミ混合物またはエナンチオマーを含み、ここで、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ８、およびＲ９は、本明細書に記載されるとおりである。

【０１０５】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、ここで、Ｒ８、Ｒ９は、ＯＨ、Ｃ１－６アルコキシ、およびヒドロキシＣ１－６アルコキシから独立して選択される。

【０１０６】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、ここで、Ｒ８およびＲ９は、ＯＨおよびＮＨ（Ｃ１－４アルキル）から独立して選択される。

【０１０７】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、ここで、Ｒ８、Ｒ９は、Ｈ、ハロ、Ｃ１－６ハロアルキル、およびＣ１－６ハロアルコキシから独立して選択される。

【０１０８】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、ここで、Ｒ８、Ｒ９は、各々独立して、ＯＨ、ハロ、Ｃ１－６アルコキシ、およびＣ１－６ハロアルコキシから選択され、Ｒ１、Ｒ２は、各々

独立して、C_{1-6}アルキルである。

【０１０９】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、ここで、R_1およびR_2は、それぞれメチルである。

【０１１０】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、ここで、R_1およびR_2の一方はメチルであり、他方はＨである。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、ここで、R_8およびR_9は、各々独立して、ＯＨおよびC_{1-6}アルコキシから選択され、R_1およびR_2は、各々独立して、メチルである。

【０１１２】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、式中、R_8、R_9は、独立して、Ｈ、ハロ、およびC_{1-6}ハロアルキルから選択され、R_1、R_2は、それぞれメチルである。

【０１１３】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、ここで、R^8およびR^9は、それぞれ独立して、Ｈ、ハロおよびC_{1-6}ハロアルキルから選択される。

【０１１４】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、ここでR_7およびR_{11}は、それぞれＨである。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、式中、R_3、R_4、R_5,、およびR_6は、それぞれ独立して、Ｈ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、およびC_{1-6}アルコキシから選択される。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、式中、R_3、R_4、およびR_5は、それぞれ独立して、Ｈ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、およびC_{1-6}アルコキシから選択される。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、式中、R_3、R_4、R_5,およびR_6は、各々独立して、Ｈ、ハロ、Ｓ（Ｏ）$_n$Ｒ'、Ｃ（Ｏ）ＯＲ'、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ'）$_2$、およびＣ（Ｏ）Ｒ'から選択され；ここで、ｎ＝２であり、Ｒ'は、各々独立して、Ｈ、CH_3、CH_2CH_3、C_3－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、または任意選択でC_1－C_6アルキルもしくはC_2－C_7アシルで置換されたアリール、アルキルアリール、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールである。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、式中、R_3、R_4およびR_5は、各々独立して、Ｈ、ハロ、Ｓ（Ｏ）$_n$Ｒ'、およびＣ（Ｏ）Ｒ'から選択され；ここで、ｎ＝２であり、Ｒ'は、各々独立して、CH_3、CH_2CH_3、C_3－C_6アルキル、アリール、ピペラジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、およびモルホリニル－４－イルである。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、また

はその薬学的に許容される塩を含み、式中、R_3、R_4およびR_5は、各々独立して、H、ハロ、S（O）$_n$R'、およびC（O）R'から選択され；ここで、n＝２であり、R'は、各々独立して、CH_3、CH_2CH_3、C_3－C_6アルキル、アリール、ピペラジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、およびモルホリニル－４－イルであり；R_8およびR_9は、各々独立して、OH、ハロ、C_{1-6}アルコキシ、およびC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、およびR_1およびR_2は、各々メチルである。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、ここで、R_3およびR_4、またはR_4およびR_5は、それらが結合しているC原子と一緒になって、６員シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリール環を形成する。

【０１２１】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、ここで、R_3およびR_4、またはR_4およびR_5はOであり、一緒に連結して－O－C_{1-2}メチレン－O－基を形成する。

【０１２２】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、ここで、R^2およびR^3は、H、OH、ハロ、C_{1-6}アルコキシおよびC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される。

【０１２３】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＩの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、ここで、R_3およびR_4は、独立して、H、Cl、F、－OMe、－CF_3、S（O）$_n$R'、およびC（O）R'から選択され；こで、n＝２であり、R'は、それぞれ独立して、H、CH_3、CH_2CH_3、C_3－C_6アルキル、アリール、ピペラジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、およびモルホリニル－４－イルであり；R_8およびR_9は、それぞれ独立して、OHおよびC_{1-6}アルコキシから選択される。

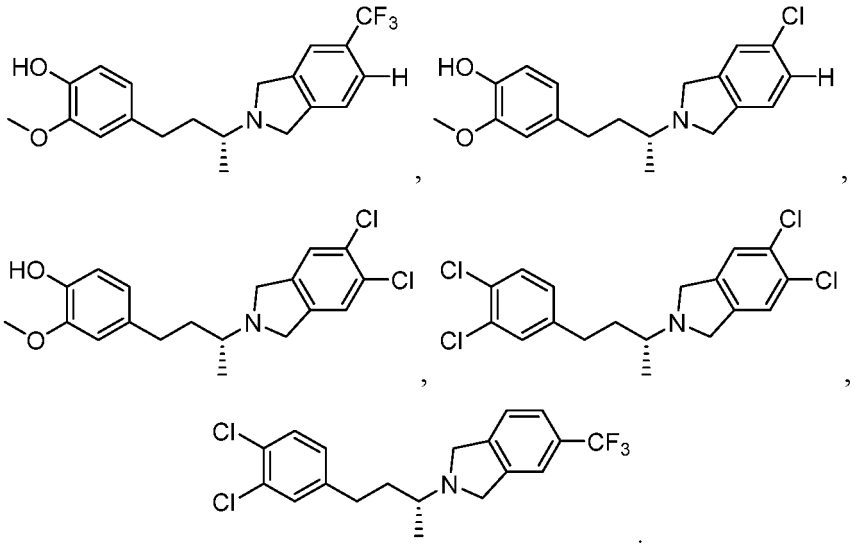
【０１２４】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含み、式中、R^2およびR^3は、H、OH、Cl、F、－OMe、および－CF_3から独立して選択され、式中、R^7およびR^8は、HおよびC_{1-6}アルキルから各々独立して選択され、式中、R^9はHであり、式中、R^5およびR^6は、HおよびC_{1-6}ハロアルキルから各々独立して選択される。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意の実施形態による式Ｉ～ＩＩＩのいずれかの化合物は、以下の化合物の１つ以上を除去する但し書きを含むことができる。

【化３０】

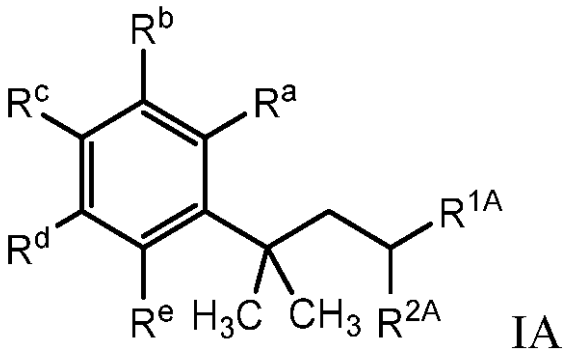


【０１２６】

式ＩＡの化合物

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡ

【化３１】



またはその薬学的に許容される塩である：

式中、

R^a、R^b、R^c、R^dおよびR^eの各々は、独立して、Ｈ、ヒドロキシル、Ｃｌ、Ｆ、メチル、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、Ｏ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＦ$_3$、ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、およびモルホリノからなる群から選択され；

R^{1A}は、水素、アルキル、フェニル、または－ＣＨ＝Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$からなる群から選択され；そして

R^{2A}は、任意に置換された環状アミノ基である。

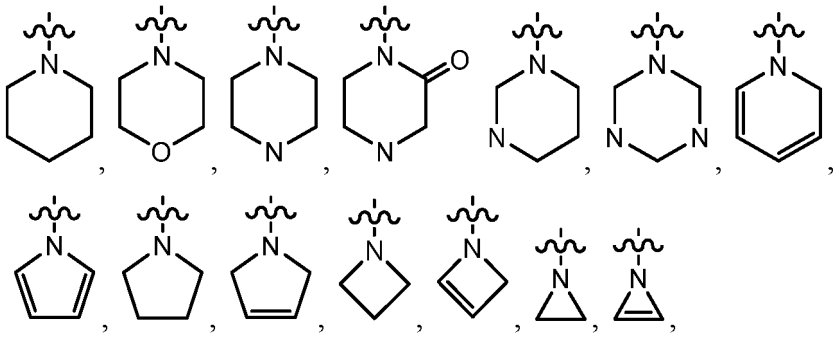
【０１２７】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、置換基R^a、R^b、R^c、R^dおよびR^eの各々が、独立して、Ｈ、ヒドロキシル、Ｃｌ、Ｆ、メチル、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、Ｏ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＣＦ$_3$、ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、およびモルホリノからなる群より選択される、式ＩＡの化合物を含む。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、置換基R^a、R^b、R^c、R^dおよびR^eの各々が、独立して、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、およびＣＦ$_3$からなる群から選択される、式ＩＡの化合物を含む。

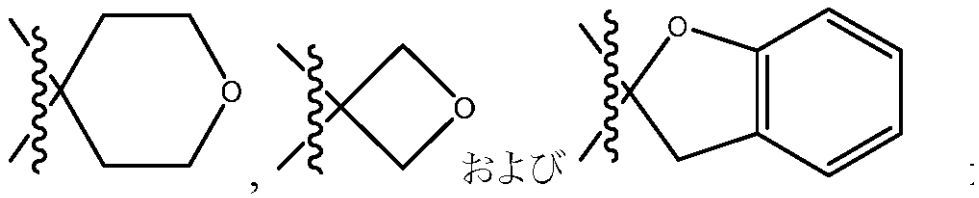
【０１２９】
いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、置換基R^a、R^b、R^dおよびR^eの各々が独立してＨであり、そしてR^cが、Ｈ、ヒドロキシル、ハロ、アルキル、アルコキシ、CF_3、SO_2CH_3、およびモルホリノからなる群より選択される、式ＩＡの化合物を含む。
【０１３０】
いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、置換基R^a、R^b、R^dおよびR^eの各々が独立してＨであり、およびR^cが、Ｈ、ヒドロキシル、Ｃｌ、Ｆ、メチル、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、Ｏ－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、CF_3、SO_2CH_3、およびモルホリノからなる群より選択される、式ＩＡの化合物を含む。
【０１３１】
いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、置換基R^a、R^b、R^dおよびR^eの各々が独立してＨであり；そしてR^cがＨ、Ｃｌ、ＦおよびCF_3からなる群から選択される、式ＩＡの化合物を含む。
【０１３２】
種々の実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物からなり、式中、R^{2A}は、窒素原子を介して式ＩＡの脂肪族鎖に結合している環中に窒素を含む任意のヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、例えば、R^{2A}は、以下から選択される任意選択で置換された環状アミノ基であり；
【化３２】



などから選択される１つ以上の置換基で、任意選択で置換され得、ここで、各窒素含有ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、ヒドロキシル、ハロ、CF_3、アルコキシ、アリールオキシ、任意選択で置換されたC_1－C_{10}アルキル、任意選択で置換されたC_5－C_{10}アリール、任意選択で置換されたC_3－C_{10}ヘテロアリール、置換または非置換のC_3－C_{10}シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルから選択される１つまたはそれ以上の置換基で、任意選択で置換され得る。
【０１３３】
種々の実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物からなり、ここで、R^{2A}は、任意選択で置換されたアジリジニル、任意選択で置換されたピロリジニル、任意選択で置換されたイミジゾリジニル、任意選択で置換されたピペリジニル、任意選択で置換されたピペラジニル、任意選択で置換されたオキソピペラジニル、および任意選択で置換されたモルホリニルからなる群より選択される。
【０１３４】
いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物を含み、ここで、R^{2A}、置換環状アミノである場合、環状アミノ基中の水素原子の１つ以上が、アルカノイル、アルコキシ、アルコキシアルキル、（アルコキシ）アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールオキシ、アリールオイル、シクロアルカノイル、－ＯＣ（Ｏ）ＮＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジニル、（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）スルホニル、ハロ、ヘテロシクリル、（ヘテロシクリル）アル

コキシアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、メチルピペリジニル、メチルスルホニル、メチルスルホニルフェニル、モルホリニルピリジニル、パーフルオロアルキル、フェニル、ピペリジニル、ピロリジニルピリジニル、テトラヒドロピラニル、およびCF_3から選択される基で置換される。いくつかの実施形態において、環状アミノ基の同じ炭素上の２つの水素原子は、以下から選択される化合物で置換され、

【化３３】



スピロ化合物を形成する。

【０１３５】

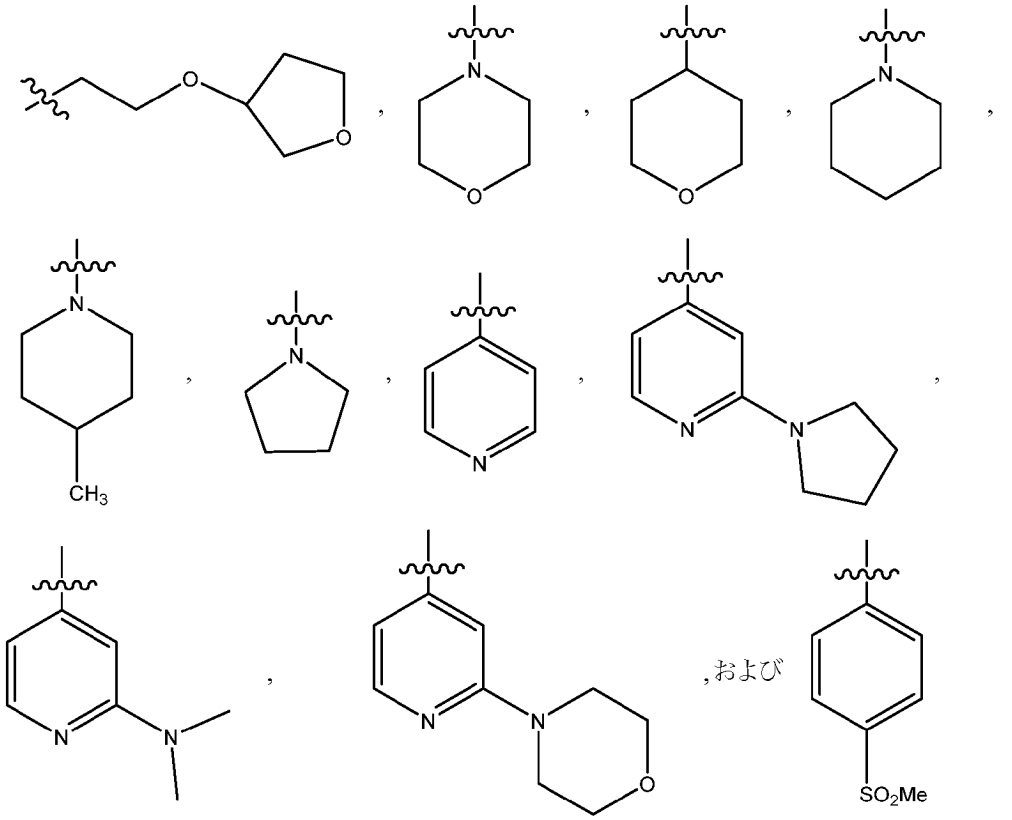
いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物からなり、ここで、R^{2A}は、ピロリジニルまたはアルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、ヒドロキシルおよびヒドロキシアルキルからなる群から選択される１つまたはそれ以上の置換基で置換された置換ピロリジニルである。いくつかの実施形態において、R^{2A}は、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、ヒドロキシル、およびヒドロキシアルキルからなる群より選択される１つの置換基で置換された置換ピロリジニルである。いくつかの実施形態において、R^{2A}は、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、メトキシカルボニルおよびメチルからなる群より選択される単一の置換基で置換された置換ピロリジニルである。

【０１３６】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物からなり、式中、R^{2A}、ピペリジニルまたはアルコキシ、アルコキシアルキル、（アルコキシ）アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＣＨ（ＣＨ）、ハロ、ヘテロシクリル、（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジニル、アルキル、アリールオキシ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＣＨ（CH_3）$_2$、（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジニル、ハロ、ヘテロシクリル、（ヘテロシクリル）アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチルピペリジニル、メチルスルホニルフェニル、モルホリニルピリジニル、パーフルオロアルキル、フェニル、ピペリジニル、ピロリジニルピリジニル、テトラヒドロピラニル、およびCF_3からなる群より選択される１つまたはそれ以上の置換基で置換された置換ピペリジニルである。いくつかの実施形態において、R^{2A}は、アルコキシ、アルコキシアルキル、（アルコキシ）アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールオキシ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＣＨ（CH_3）$_2$、（Ｎ－Ｎ－ジメチルアミノ）フェニル、Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジニル、ハロ、ヘテロシクリル、（ヘテロシクリル）アルコキシアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、メチルピペリジニル、メチルスルホニルフェニル、モルホリニルピリジニル、パーフルオロアルキル、フェニル、ピペリジニル、ピロリジニルピリジニル、テトラヒドロピラニル、およびCF_3からなる群より選択される単一の置換基で置換されたピペリジニルまたは置換ピペリジニルである。いくつかの実施形態において、R^{2A}は、アルコキシ、アルコキシアルキル、（アルコキシ）アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールオキシ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＣＨ（CH_3）$_2$、（Ｎ－Ｎ－ジメチルアミノ）フェニル、Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジニル、ハロ、ヘテロシクリル、（ヘテロシクリル）アルコキシアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、メチルピペリジニル、メチルスルホニルフェニル、モルホリニルピリジニル、パーフルオロアルキル、フェニル、ピペリジニル、ピロリジニルピリジニル、テトラヒドロピラニル、およびCF_3からなる群より選択される単一の置換基で置換されたピペリジニルまたは置換ピペリジニルである。いくつかの実態において

、R^{2A}は、ピペリジニル、またはメチル、イソプロピル、イソブチル、ＣＦ、イソブチル、CF_3、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、（イソプロピルオキシ）エチル、－（CH_2）$_2$Ｏ（CH_2）$_2$ＯＣＨ$_3$、－（CH_2）$_3$ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、ヒドロキシル、メトキシ、イソプロピルオキシ、フェニルオキシ、Ｆ、エトキシ、フェニル、からなる群より選択される単一の置換基で置換された置換ピペリジニルである。

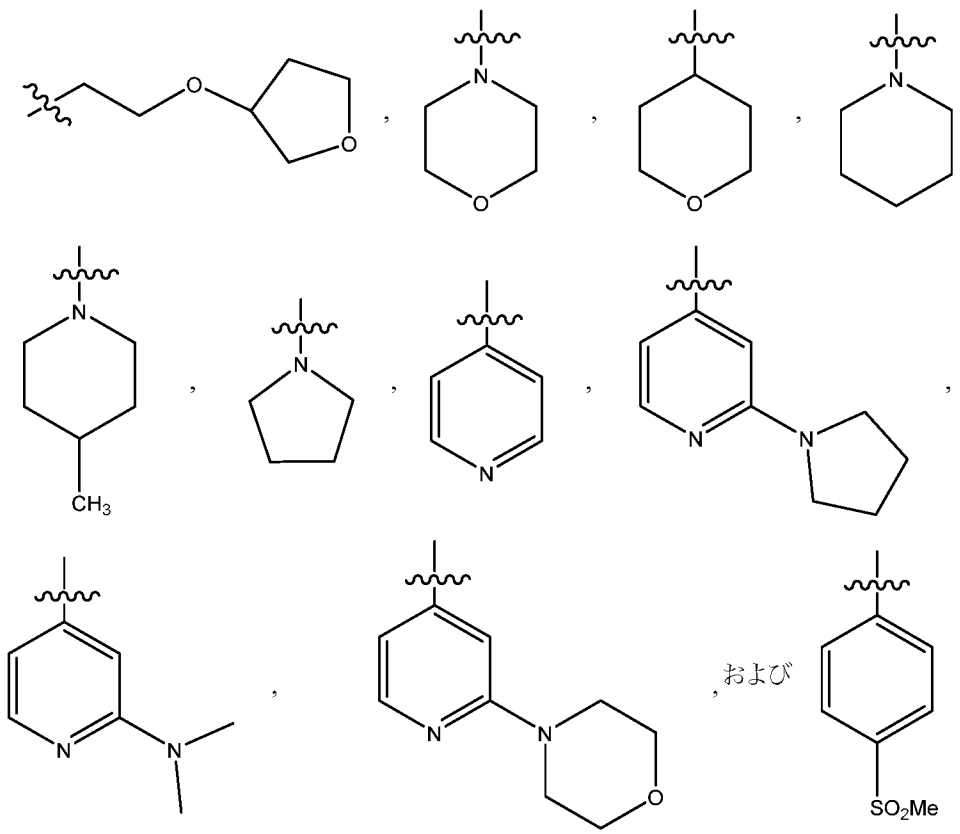
【化３４】



【０１３７】

いくつかの実施形態において、R^{2A}は、アルコキシ、アルコキシアルキル、（アルコキシ）アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールオキシ、Ｏ）ＮＣＨ（CH_3）$_2$、（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジニル、ハロ、ヘテロシクリル、（ヘテロシクリル）アルコキシアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、メチルピペリジニル、メチルスルホニルフェニル、モルホリニルピリジニル、パーフルオロアルキル、フェニル、ピペリジニル、ピロリジニルピリジニル、テトラヒドロピラニル、およびCF_3からなる群より選択される単一の置換基でピペリジニルまたはピペリジニルの４位で置換された置換ピペリジニルである。いくつかの実施形態において、R^{2A}は、ピペリジニル、またはピペリジニルの４位がメチル、イソプロピル、イソブチル、CF_3、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、（イソプロピルオキシ）エチル、－（CH_2）$_2$、Ｏ（CH_2）$_2$、ＯＣＨ$_3$、－（CH_2）$_3$、ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＭｅ、－Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、ヒドロキシル、メトキシ、イソプロピルオキシ、フェニルオキシ、Ｆ、エトキシ、フェニル、からなる群より選択される単一の置換基で置換された置換ピペリジニルである。

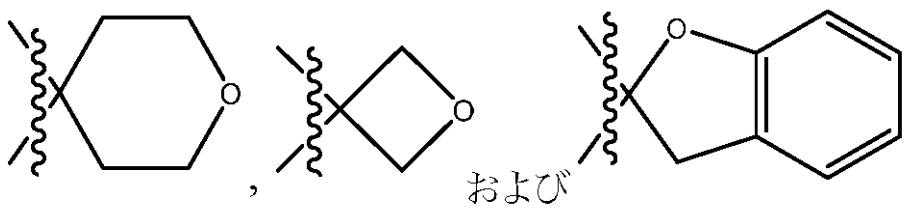
【化３５】



【０１３８】

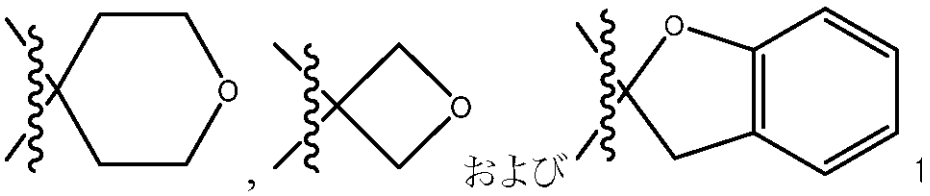
いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物からなり、式中、R^{2A}、アルコキシアルキル、アルキル、－ＯＣ（Ｏ）ＮＣＨ（CH_3）$_2$、ヒドロキシル、およびフェニルからなる群から独立して選択される、ピペリジニルまたはピペリジニルの同じ炭素上の２つの置換基で置換された置換ピペリジニルである。いくつかの実施形態において、R^{2A}は、アルコキシアルキル、アルキル、－ＯＣ（Ｏ）ＮＣＨ（ＣＨ）$_3$$_2$、ヒドロキシル、およびフェニルからなる群から独立して選択される、ピペリジニル、またはピペリジニルの４位に２つの置換基で置換された置換ピペリジニルである。いくつかの実施形態において、R^{2A}は、ヒドロキシルおよびメチル；ヒドロキシルおよびエチル；ヒドロキシルおよび－（CH_2）$_2$$OCH_3$；、ヒドロキシルおよびフェニル；メチルおよびフェニル、メチルおよび－ＯＣ（Ｏ）ＮＣＨ（CH_3）$_2$、ならびにブチルおよび－ＯＣ（Ｏ）ＮＣＨ（CH_3）$_2$からなる群より選択される４位の２つの置換基で置換されたピペリジニルまたは置換ピペリジニルである。いくつかの実施形態において、ピペリジニルの同じ炭素上の２つの水素原子は、から選択される化合物で置換され、

【化３６】



スピロ化合物を形成する。いくつかの実施形態では、ピペリジニルの４位の２つの水素原子が、以下から選択される化合物で置換され、

【化３７】

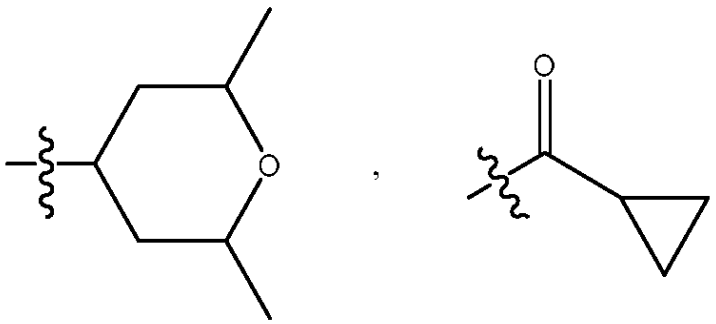


スピロ化合物を形成する。

【０１３９】

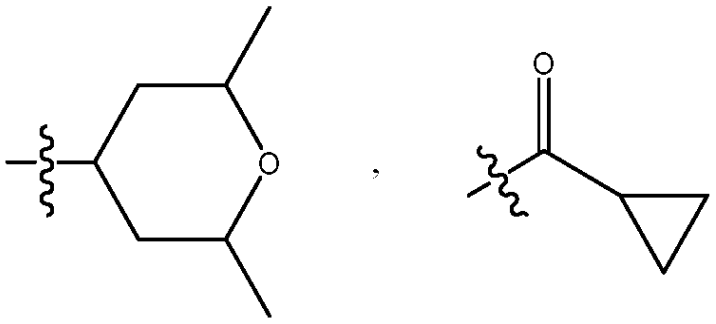
いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物からなり、式中、R^{2A}は、ピペラジニル、またはアルカノイル、アルコキシカルボニル、アリロイル、シクロアルカノイル、（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）スルホニル、ヘテロシクリル、メチルスルホニル、およびフェニルからなる群より選択される１つまたはそれ以上の置換基で置換された置換ピペラジニルである。いくつかの実施形態において、R^{2A}は、アルカノイル、アルコキシカルボニル、アリロイル、シクロアルカノイル、（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）スルホニル、ヘテロシクリル、メチルスルホニル、およびフェニルからなる群より選択される単一の置換基で置換された置換ピペラジニルである。いくつかの実施形態において、R^{2A}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$からなる群から選択される単一の置換基で置換された置換ピペラジニルである、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ（CH_3）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$$CH_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、フェニル、－Ｃ（Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｐｈ、－$SO_2$Ｍｅ、－$SO_2$Ｎ（$CH_3$）$_2$、

【化３８】



いくつかの実施形態において、R^{2A}は、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（CH_3）$_3$からなる群から選択される４位において単一の置換基で置換された置換ピペラジニルである、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ（CH_3）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$$CH_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$、フェニル、－Ｃ（Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｐｈ、－$SO_2$Ｍｅ、－$SO_2$Ｎ（$CH_3$）$_2$

【化３９】

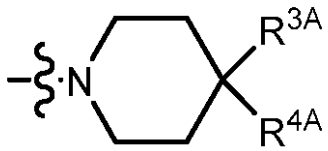


。

【０１４０】

特定の実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物からなり、式中、Ｒ^{2A}、式中、Ｒは置換ピペルジニルであり；

【化４０】

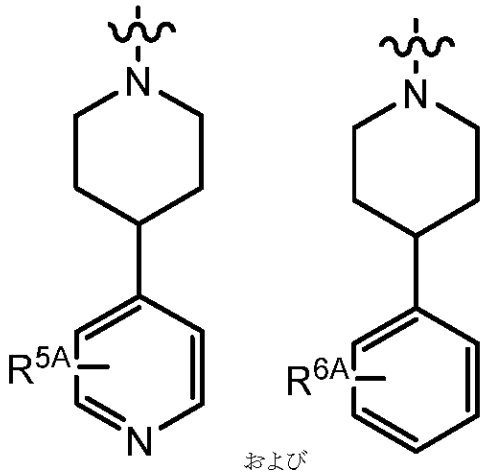


式中、Ｒ^{3A}は水素またはＣ－Ｃ$_{18}$アルキルであり、Ｒ^{4A}は水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ＣＦ$_3$、アルコキシ、アリールオキシ、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、任意に置換されたＣ$_5$－Ｃ$_{10}$アリール、任意に置換されたＣ$_3$－Ｃ$_{10}$ヘテロアリール、任意に置換されたＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキルまたは任意に置換されたＣ$_3$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキルである。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物からなり、式中、Ｒ^{2A}は

【化４１】



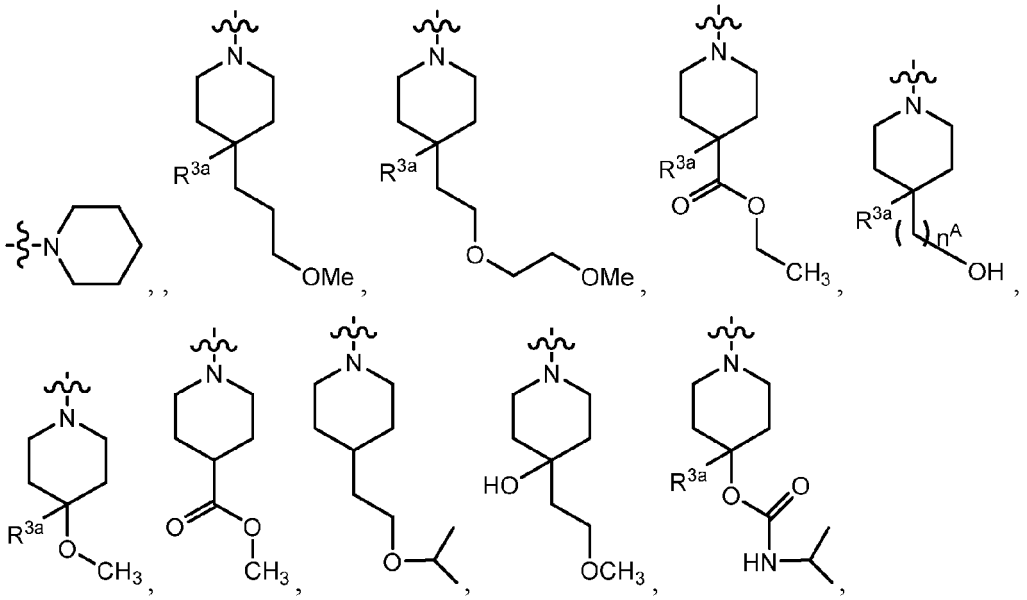
および

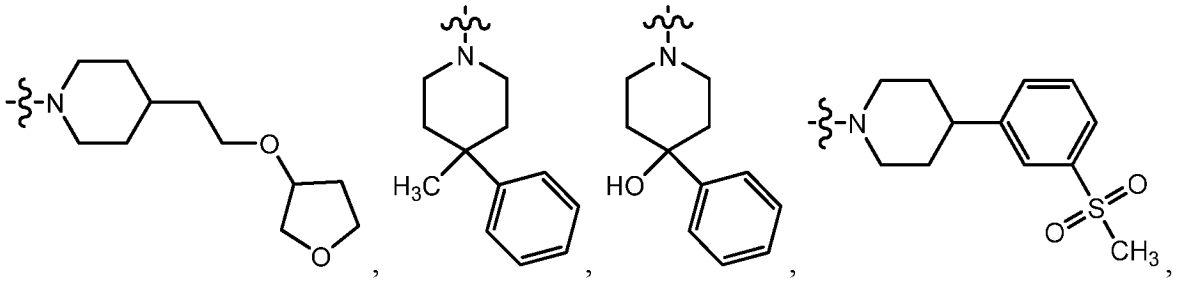
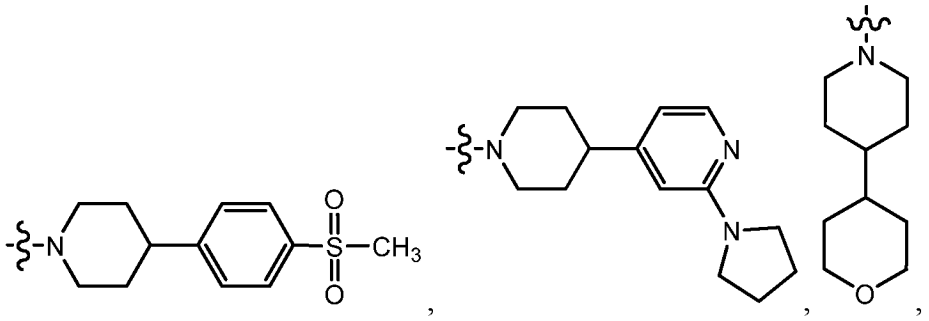
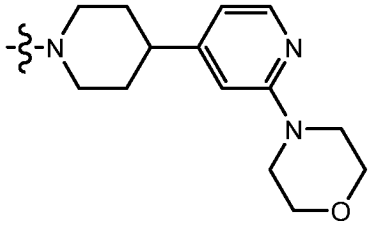
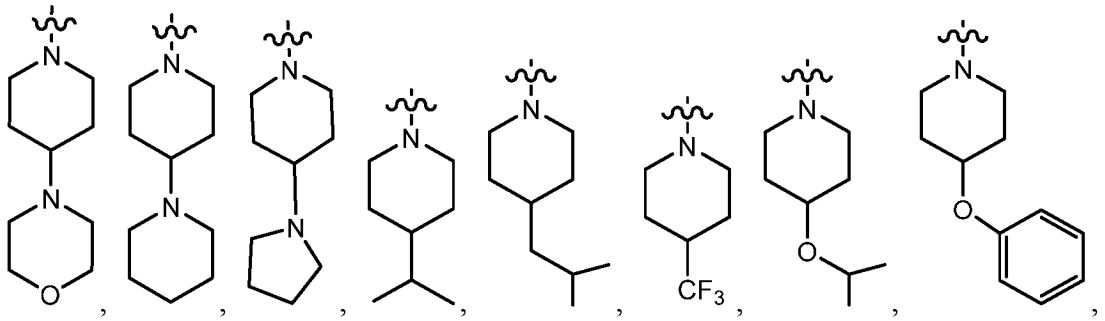
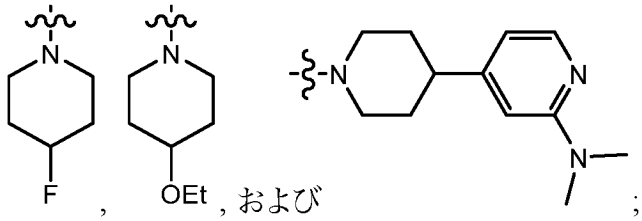
式中、Ｒ^{5A}およびＲ^{6A}の各々は、独立して、水素、ヒドロキシル、スルホニル、ジアルキルアミノ、任意選択で置換されたＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、任意選択で置換されたＣ$_5$－Ｃ$_{10}$アリール、任意選択で置換されたＣ$_3$－Ｃ$_{10}$ヘテロアリール、任意選択で置換されたＣ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、または任意選択で置換されたＣ$_3$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{5A}は、水素、ジアルキルアミノ、またはＣ$_3$－Ｃ$_{10}$ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{5A}は、水素、ジアルキルアミノ、ピロリジニルまたはモルホリニルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{6A}は、スルホニルである。いくつかの実施形態において、Ｒ^{6A}は、メチルスルホニルである。

【０１４２】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物からなり、式中、Ｒ^{2A}は；

【化４２】



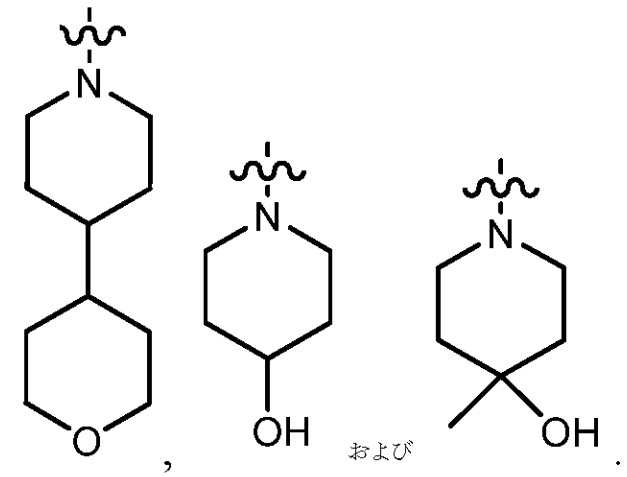
であり、

式中、R^{3a}は水素および$C-C_{18}$アルキルからなる群から選択され、n^Aは０、１および２から選択される整数である。

【０１４３】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物からなり、式中、R^{2A}は以下である。

【化４３】



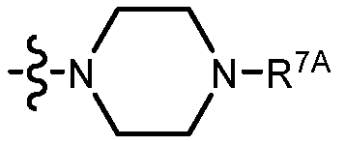
【０１４４】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、R^{2A}、任意選択で置換されたモルホリニルである式ＩＡの化合物を含む。いくつかの実施形態において、R^{2A}はモルホリニルである。

【０１４５】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物からなり、式中、Ｒは、^{2A}、または任意選択で置換された式であり、

【化４４】

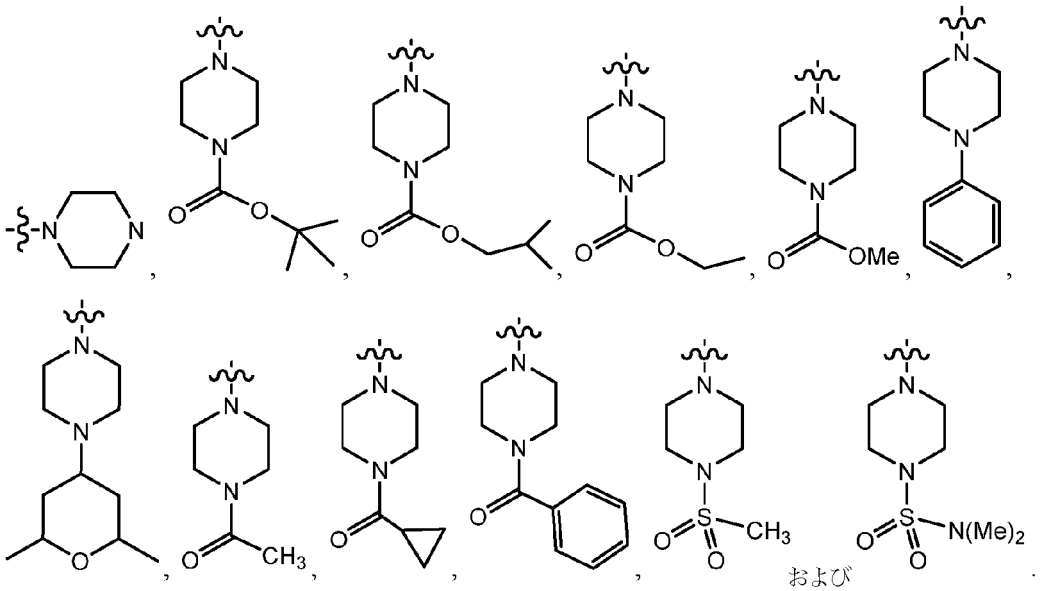


式中、R^{7}は、水素、ヒドロキシル、スルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルコキシカルボニル、アシル、ベンゾイル、シクロアルキルカルボニル、任意選択で置換されたＣ１－Ｃ１０アルキル、任意選択で置換されたＣ５－Ｃ１０アリール任意選択で置換されたＣ３－Ｃ１０ヘテロアリール、任意選択で置換されたＣ３－Ｃ１０シクロアルキルまたは任意選択で置換されたＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{7A}は、スルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルコキシカルボニル、アシル、ベンゾイル、シクロアルキルカルボニル、Ｃ５－Ｃ１０アリール、または任意選択で置換されたＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキルである。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物からなり、式中、R^{2A}は以下である。

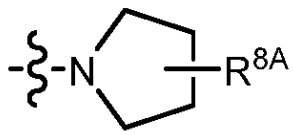
【化４５】



【０１４７】

種々の実施形態において、本発明で使用するための化合物は、R^{2A}、任意選択で置換されたピロリジニルである式ＩＡの化合物からなり：

【化４６】

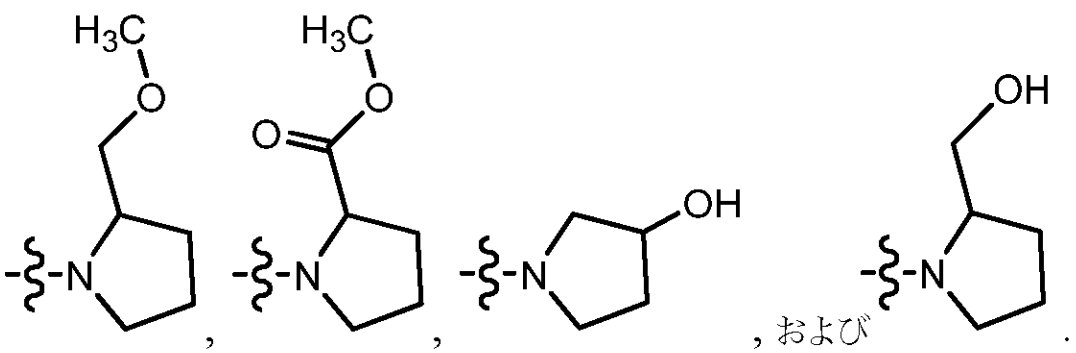


式中、R^{8A}は、水素、ヒドロキシル、スルホニル、任意選択で置換されたC_1－C_{10}アルキル、任意選択で置換されたC_5－C_{10}アリール、任意選択で置換されたC_3－C_{10}ヘテロアリール、任意選択で置換されたC_3－C_{10}シクロアルキルまたは任意選択で置換されたC_3－C_{10}ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、R^{8A}は、水素、ヒドロキシルまたは任意選択で置換されたC_1－C_{10}アルキルである。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物からなり、式中、R^{2A}：

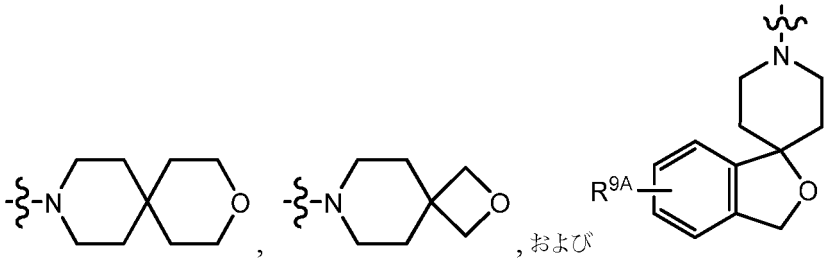
【化４７】



【０１４９】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物からなり、ここで、R^{2A}は、任意選択で置換された二環式環または任意選択で置換された縮合環である。例えば、いくつかの実施形態において、R^{2A}は、以下からなる群より選択される：

【化４８】



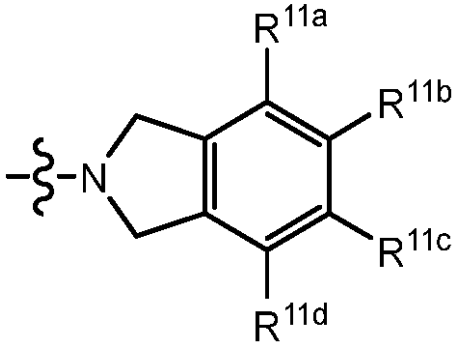
, , および

ここで、R^{9A}は、水素、ヒドロキシル、スルホニル、任意に置換されたC_1-C_{10}アルキル、任意に置換されたC_5-C_{10}アリール、任意に置換されたC_3-C_{10}ヘテロアリール、任意に置換されたC_3-C_{10}シクロアルキル、または任意に置換されたC_3-C_{10}ヘテロシクロアルキルである。

【０１５０】

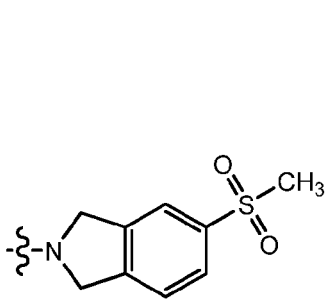
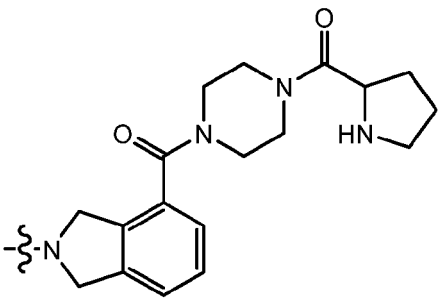
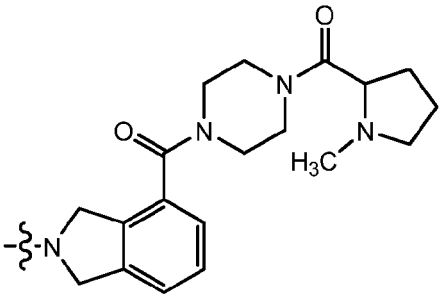
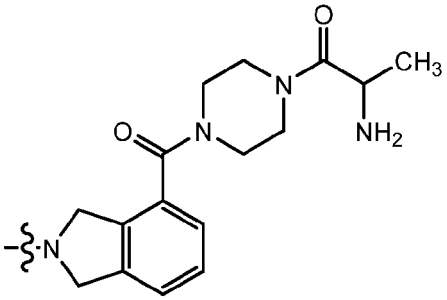
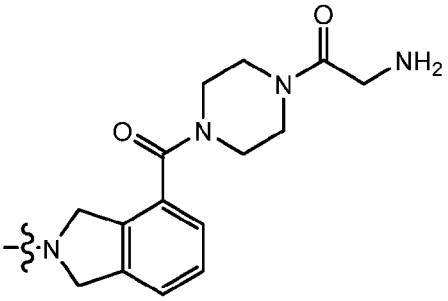
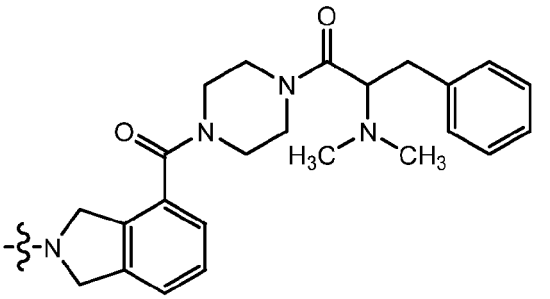
いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物からなり、式中、R^{2A}は以下であり、

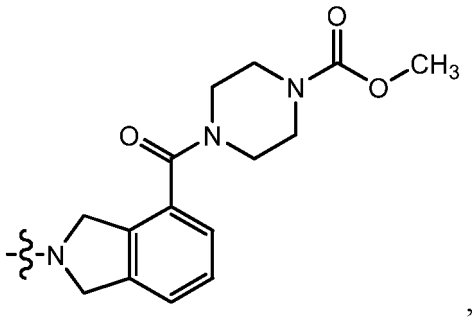
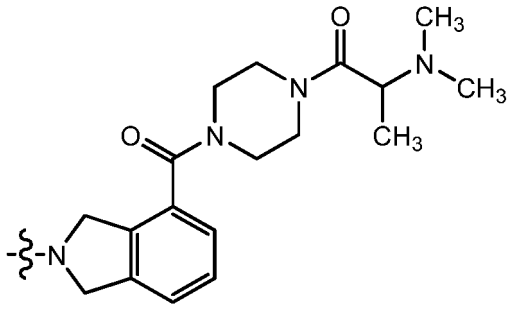
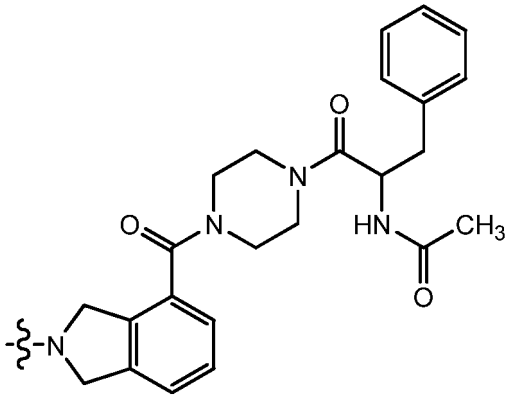
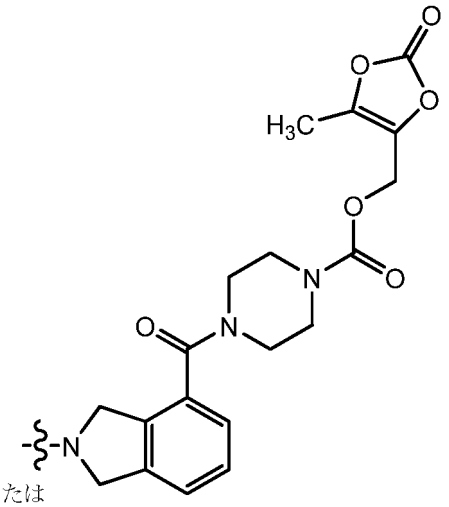
【化４９】



式中、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、およびR^{11d}の各々は、独立して、水素、ヒドロキシ、スルホニル、任意選択で置換されたC_1-C_{10}アルキル、任意選択で置換されたC_5-C_{10}アリール、任意選択で置換されたC_3-C_{10}ヘテロアリール、任意選択で置換されたC_3-C_{10}シクロアルキル、または任意選択で置換されたC_3-C_{10}ヘテロシクロアルキルから選択される。特定の実施形態において、R^{2A}は以下

【化５０】


,

,

,

,

,

,


,

,

,または

.

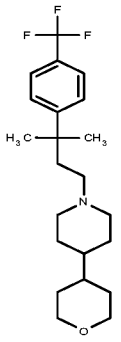
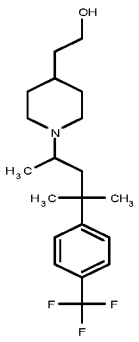
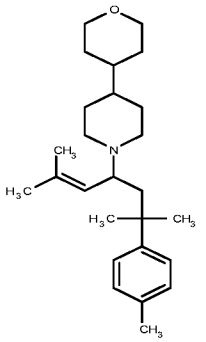
【０１５１】

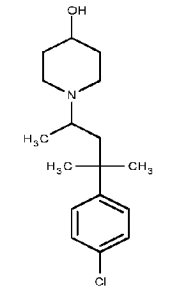
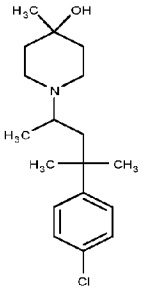
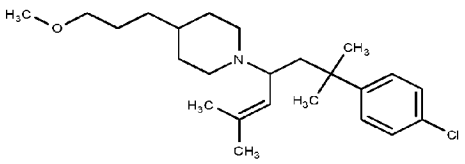
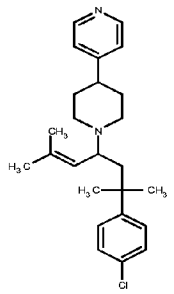
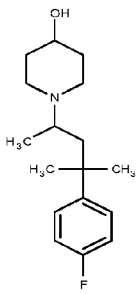
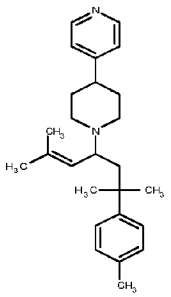
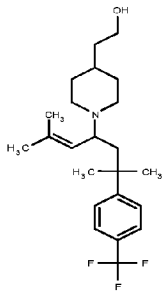
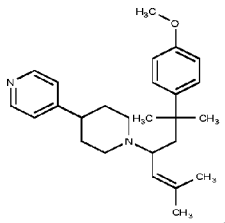
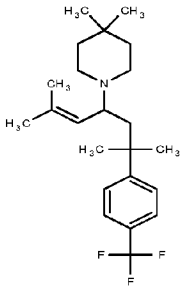
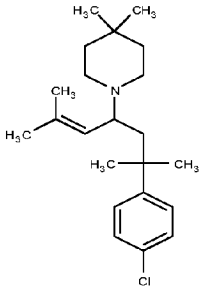
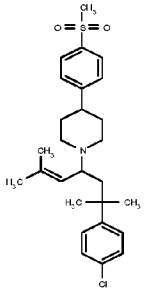
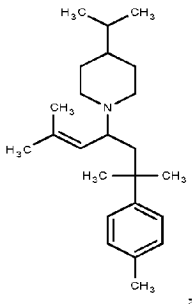
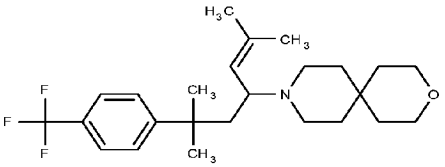
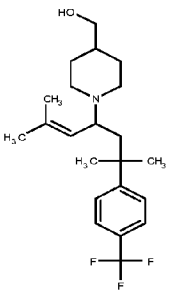
いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＡの化合物であり、ここで、各R^a、R^b、R^c、R^dおよびR^eは、R^a、R^b、R^c、R^dおよびR^eの各々について本明細書に開示される任意の実施形態から選択され；R^{1A}は、R^{1A}について本明細書に開示される任意の実施形態から選択され、およびR^{2A}は、R^{2A}について本明細書に開示される任意の実施形態から選択される。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、以下からなる群より選択される化合物である：

【化５１】


,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

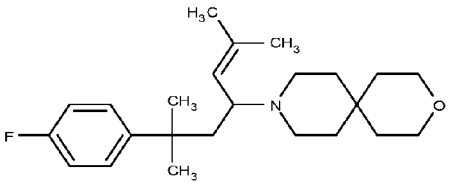
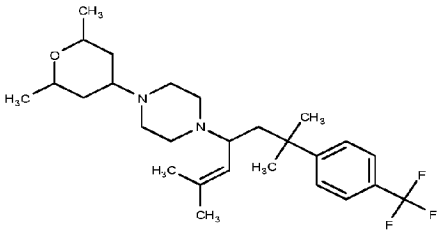
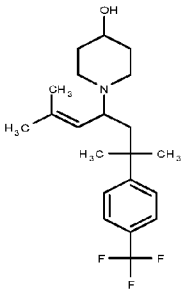
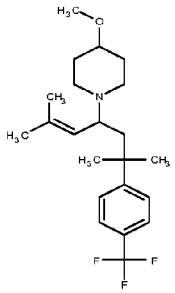
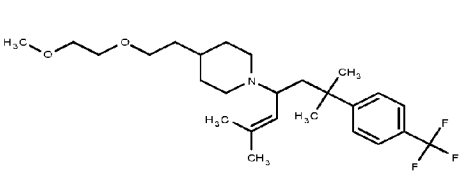
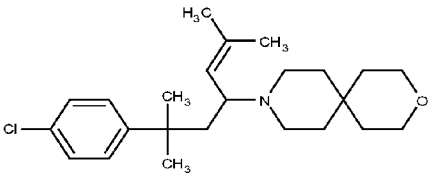
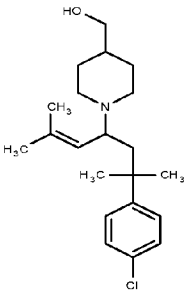
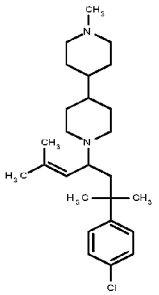
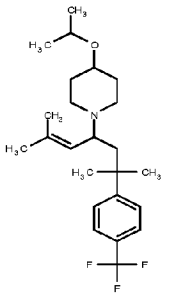
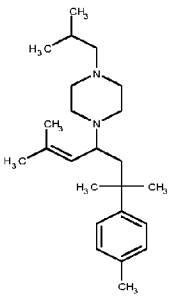
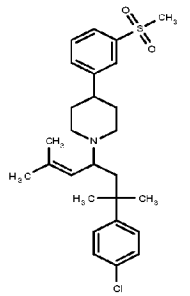
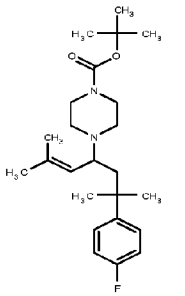
10

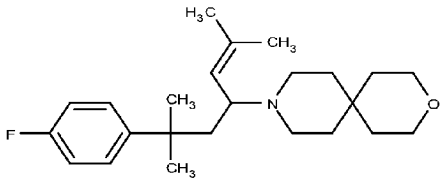
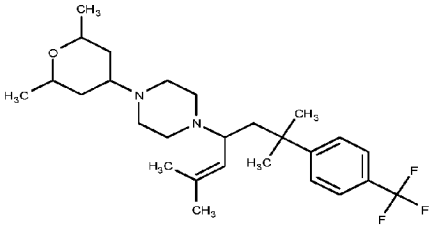
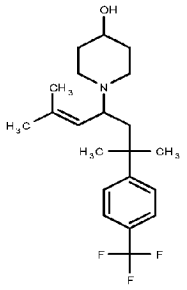
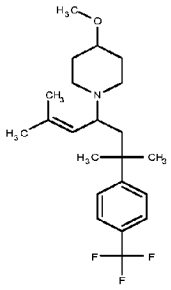
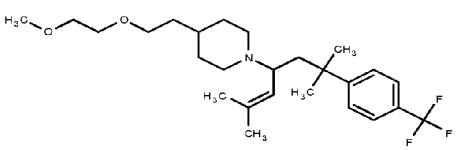
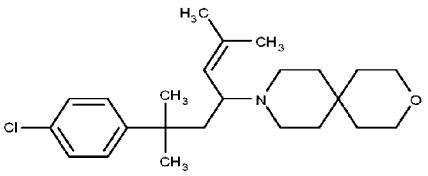
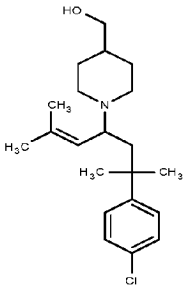
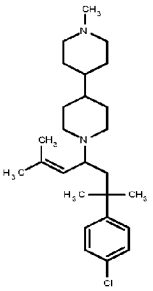
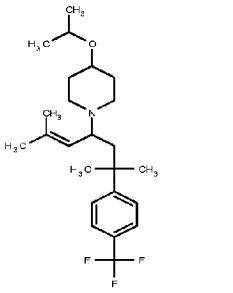
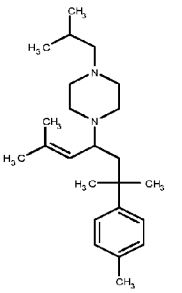
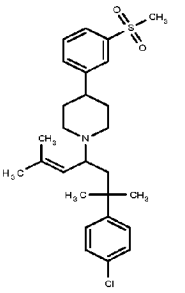
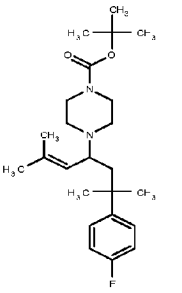
20

30

40

50


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

;

,

;

,

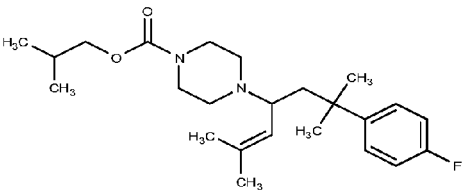
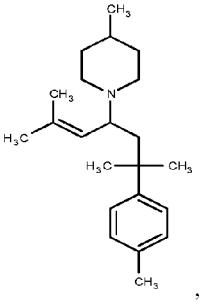
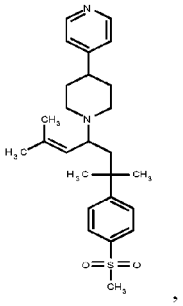
10

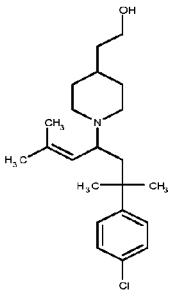
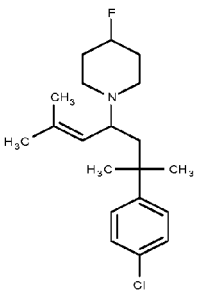
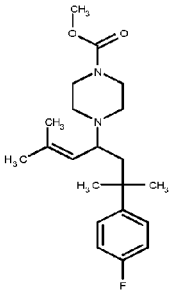
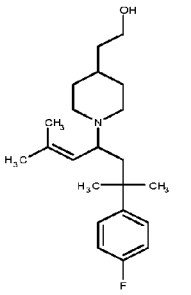
20

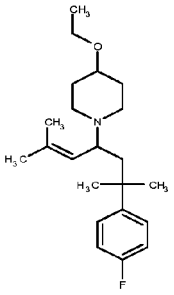
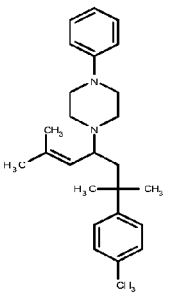
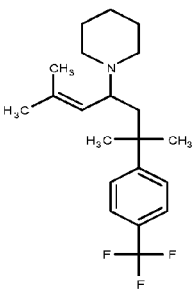
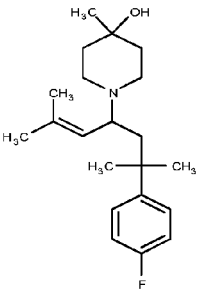
30

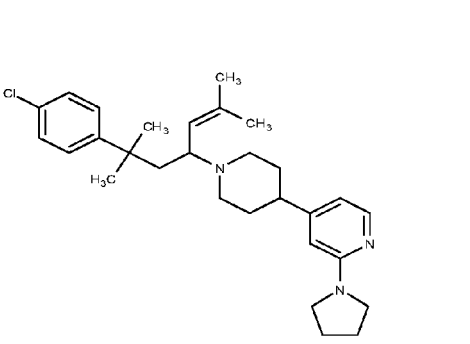
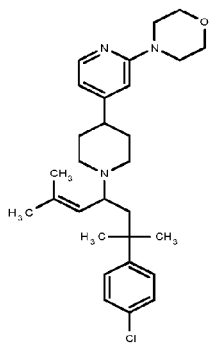
40

50


,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

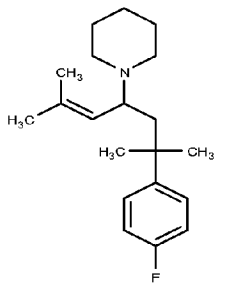
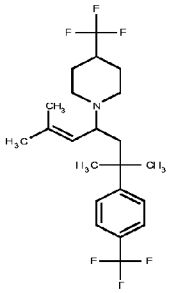
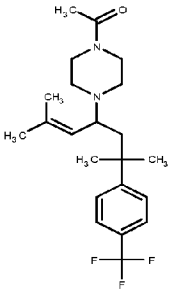
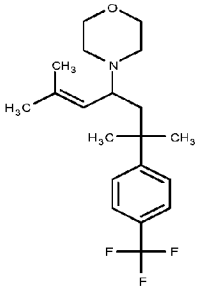
10

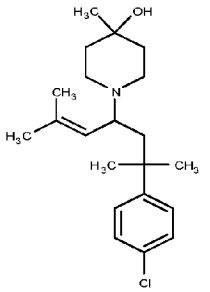
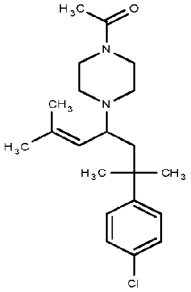
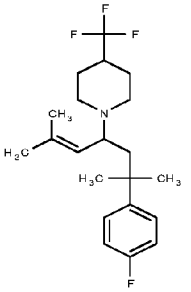
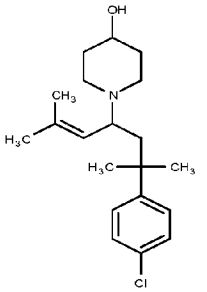
20

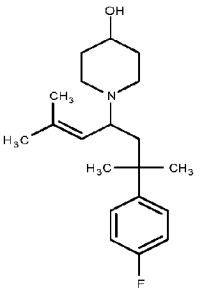
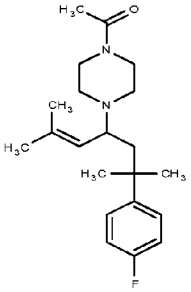
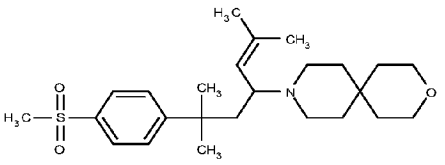
30

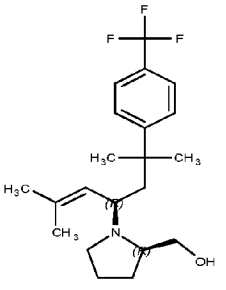
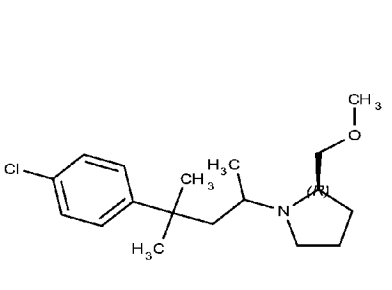
40

50


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

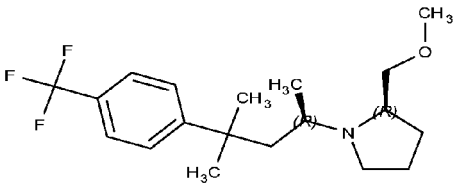
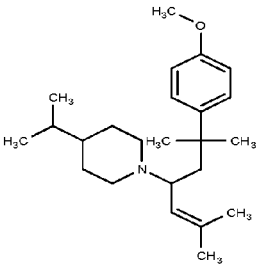
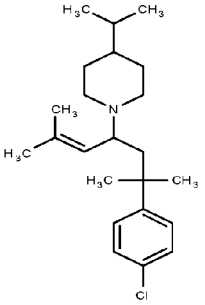
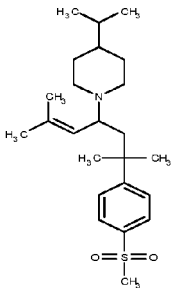
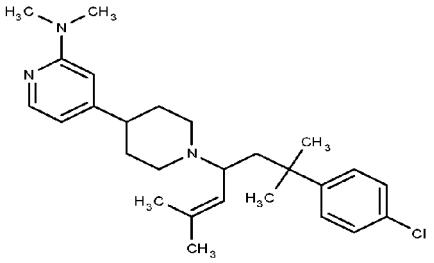
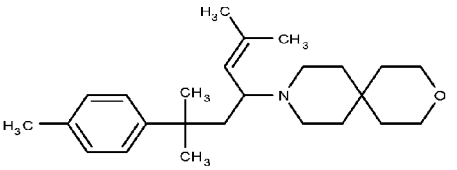
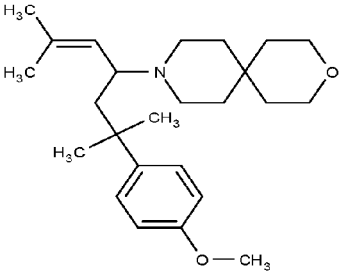
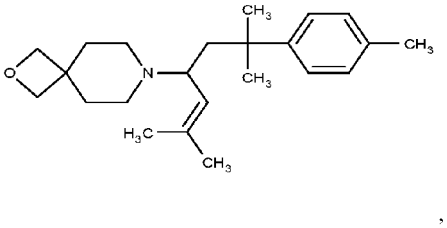

,

,

20

30

40

50


,

,

,

,

,

,

,

,

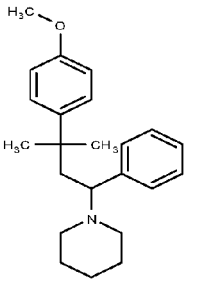
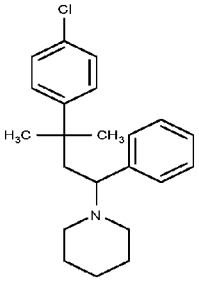
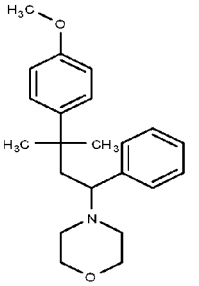
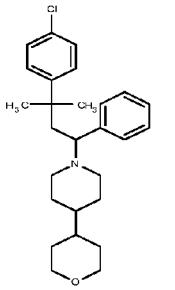
10

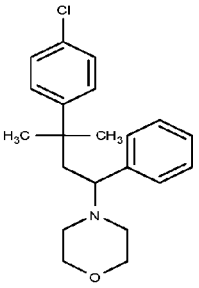
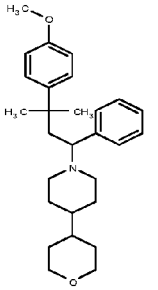
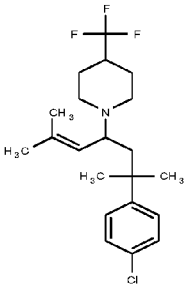
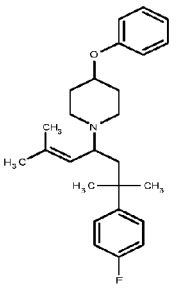
20

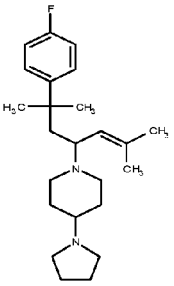
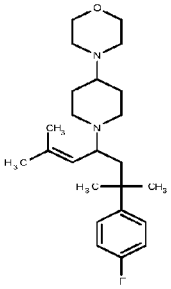
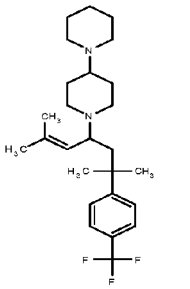
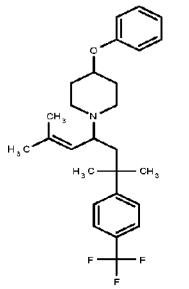
30

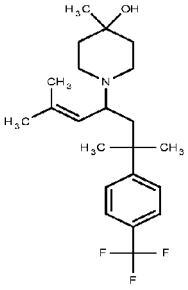
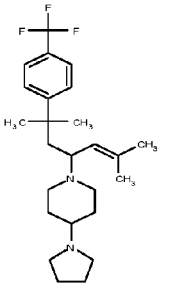
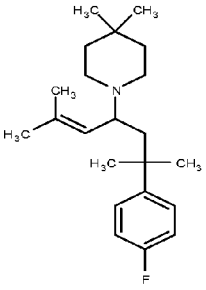
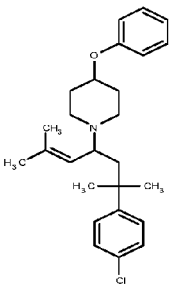
40

50


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,

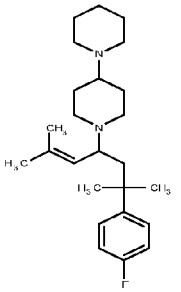
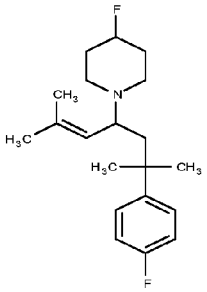
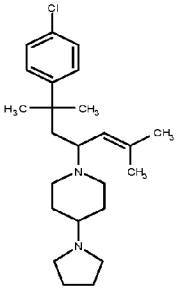
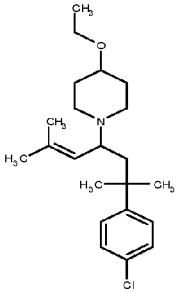
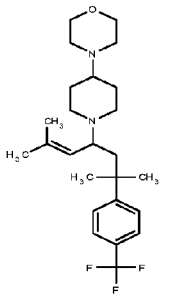
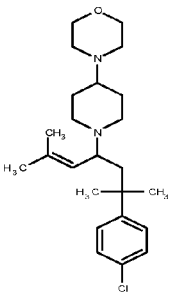
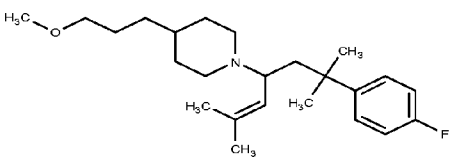
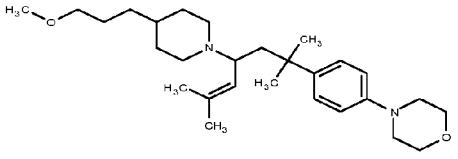
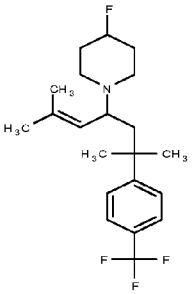
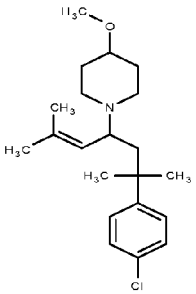
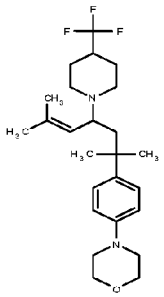
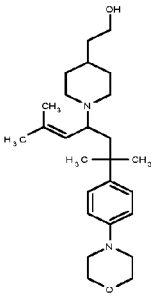
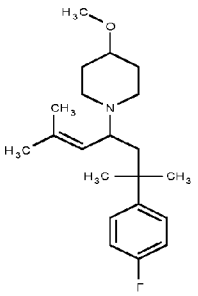
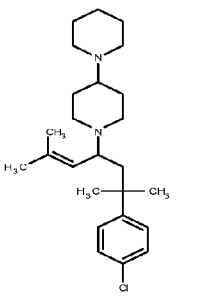

,

,

,

,

,

,

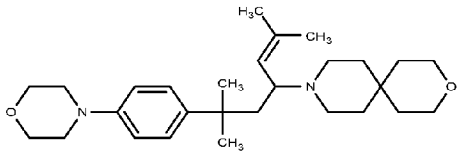
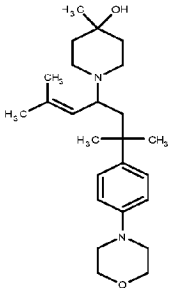
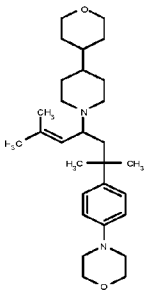
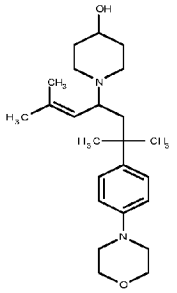
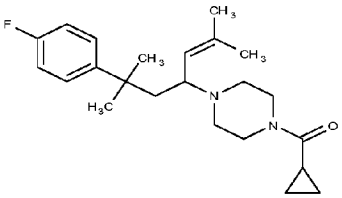
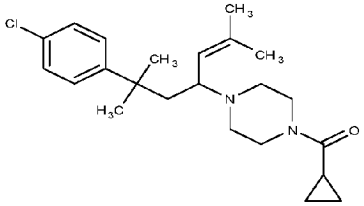
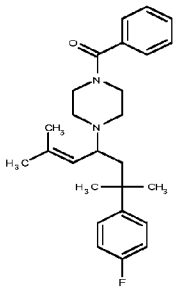
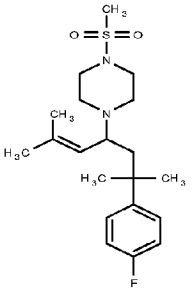
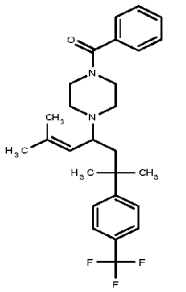
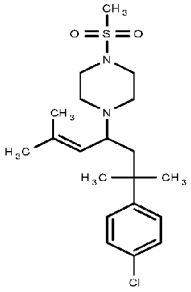
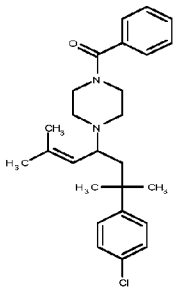
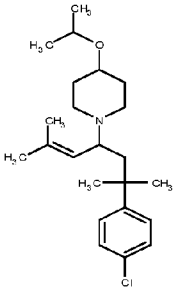
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

40

50


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

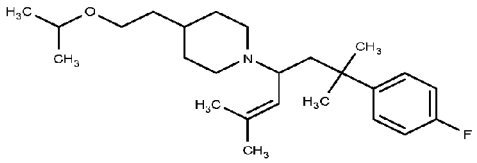
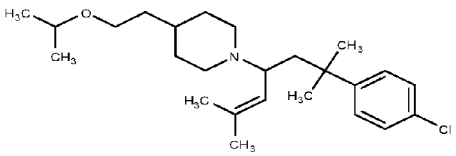
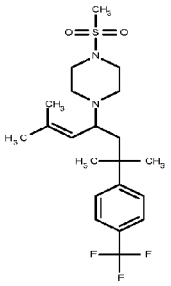
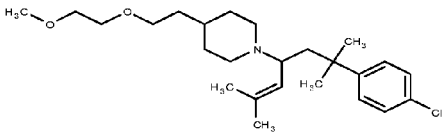
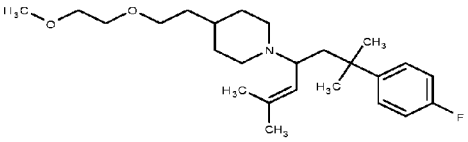
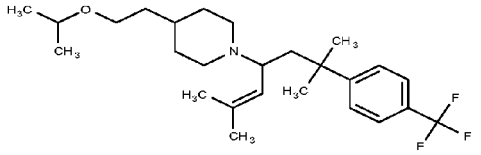
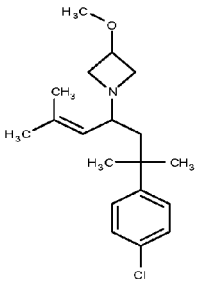
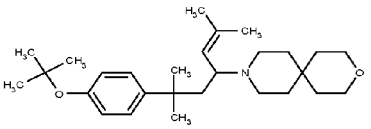
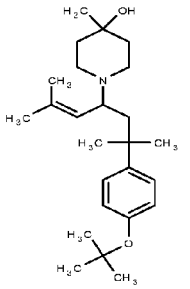
10

20

30

40

50


,

,

,

,

,

,

,

,

,

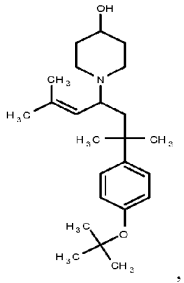
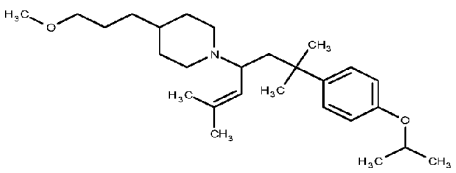
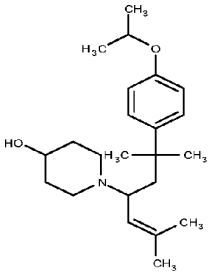
10

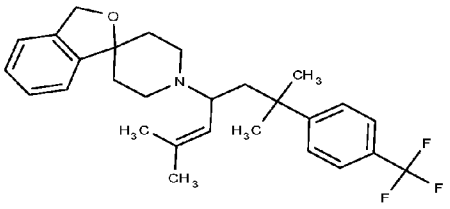
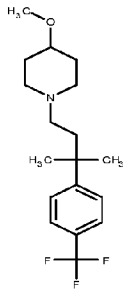
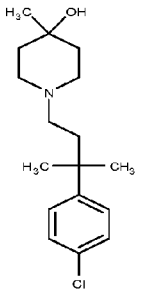
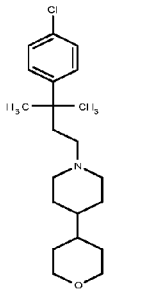
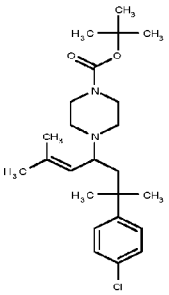
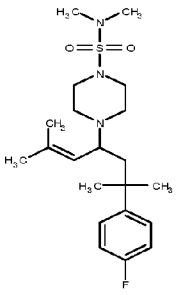
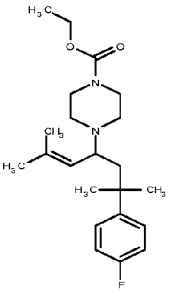
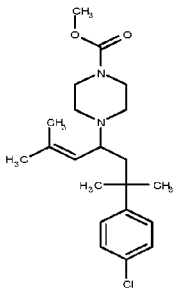
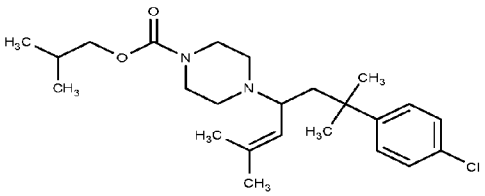
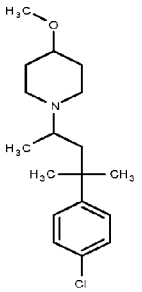
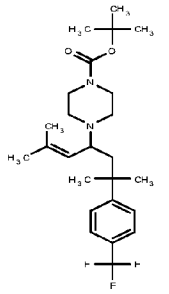
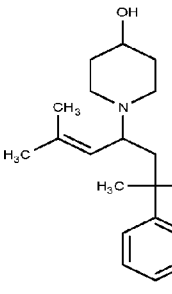
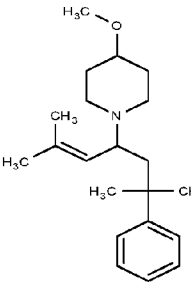
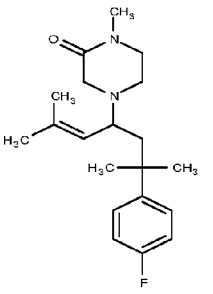
20

30

40

50


,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

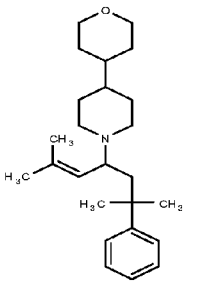
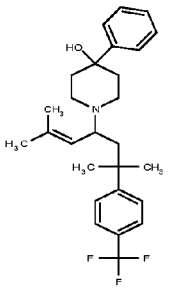
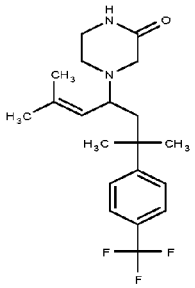
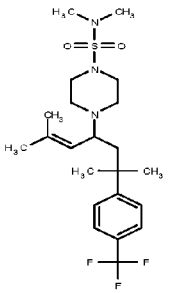
10

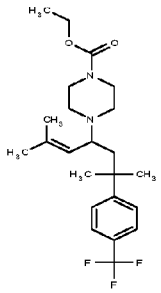
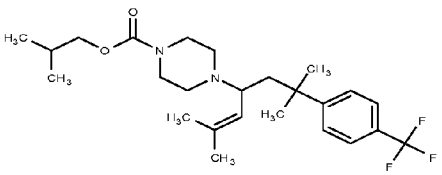
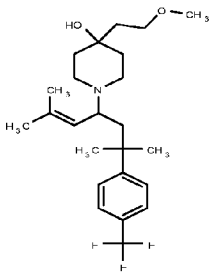
20

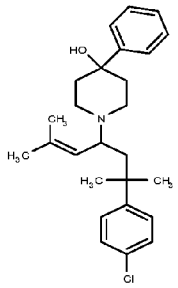
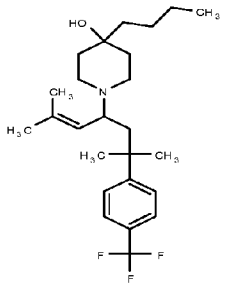
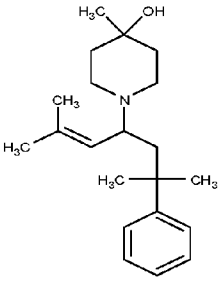
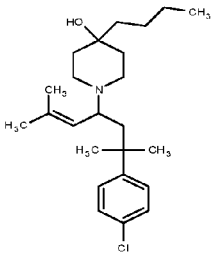
30

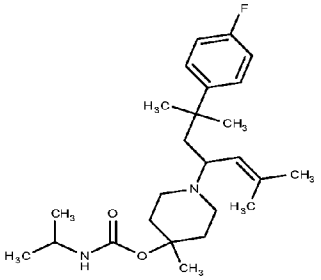
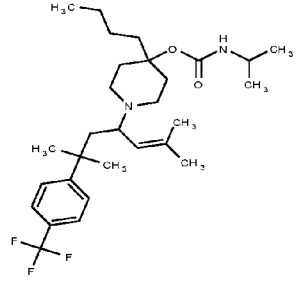
40

50


,

,

,

,

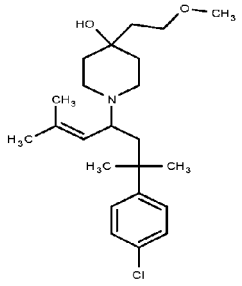
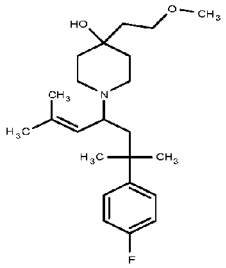
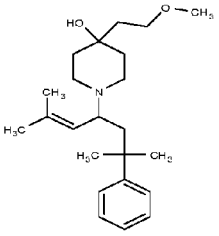
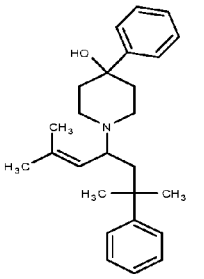
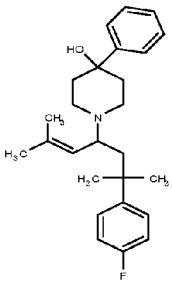
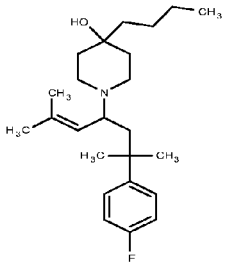
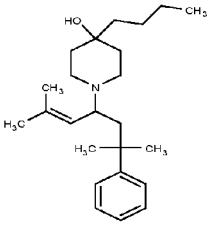
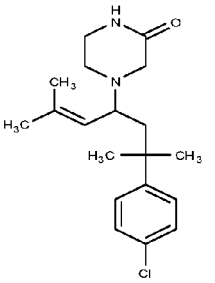
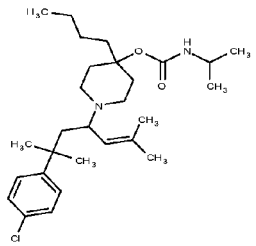
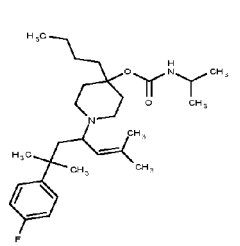
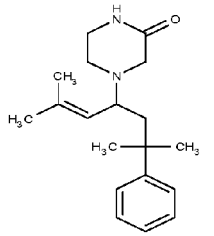
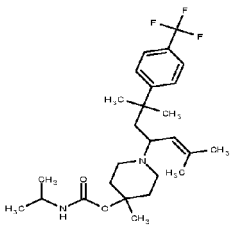
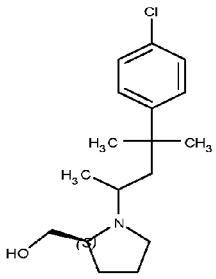
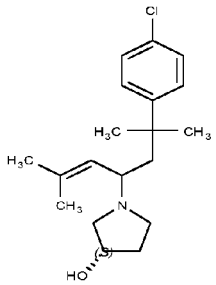
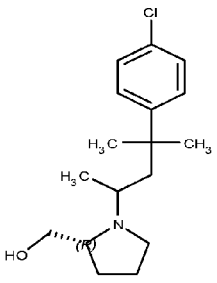
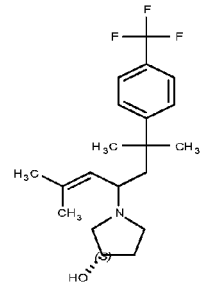

,

,

,


,

,

,

,


,

,

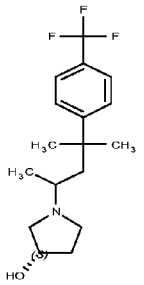
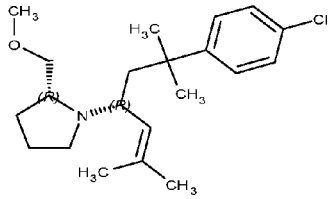
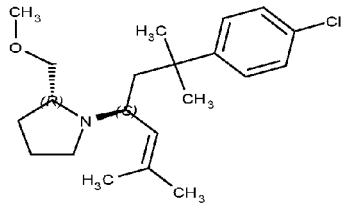
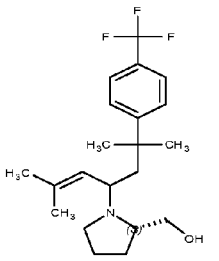
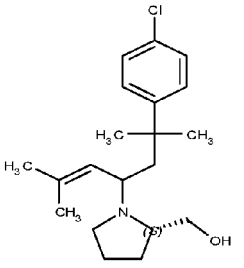
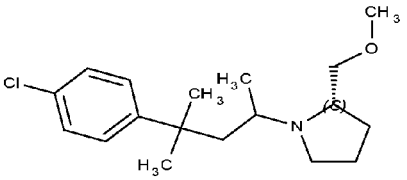
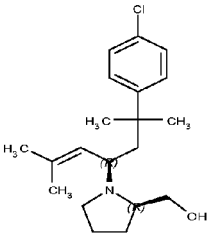
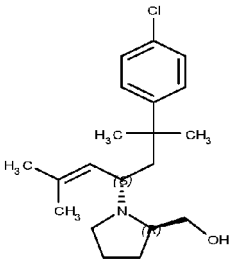
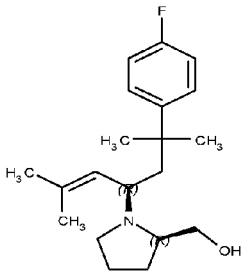
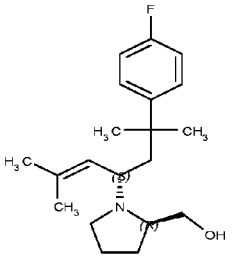
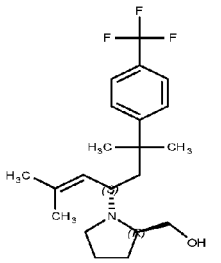
40

50


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

40

50


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

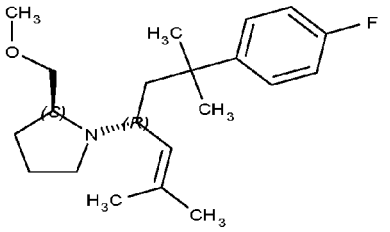
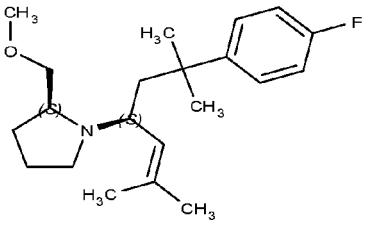
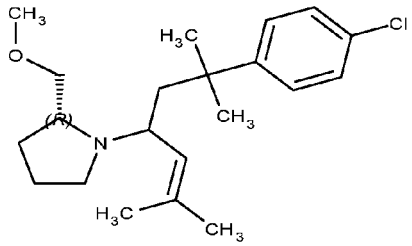
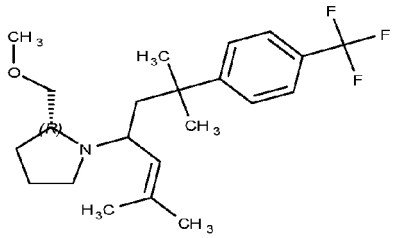
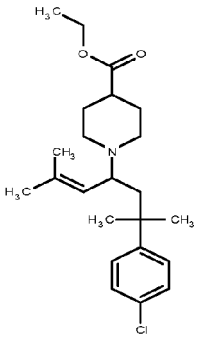
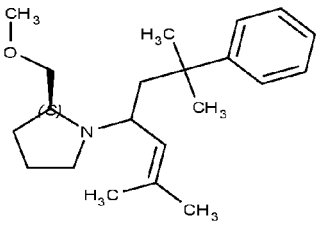
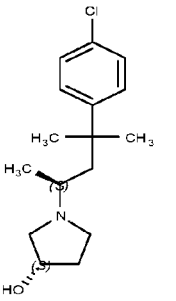
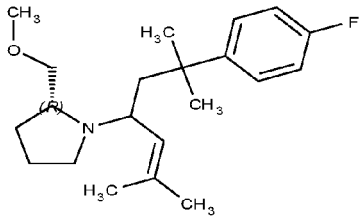
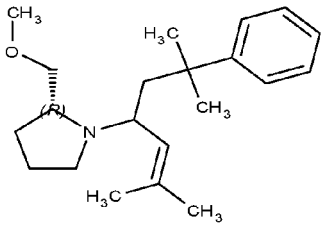
10

20

30

40

50


,

,

,

,

,

,

,

,

,

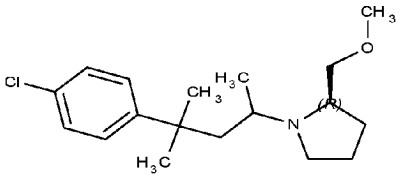
10

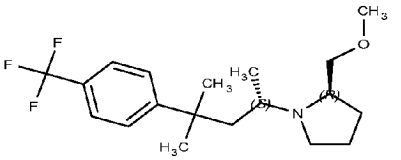
20

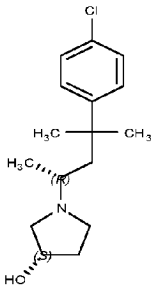
30

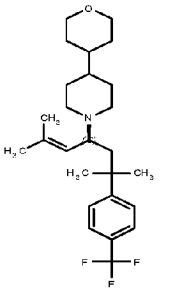
40

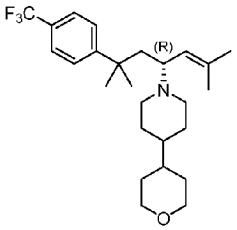
50

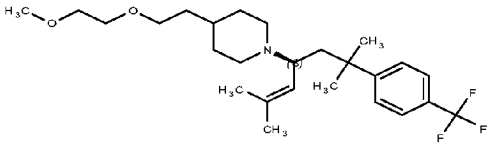


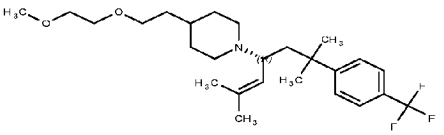


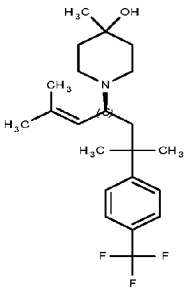


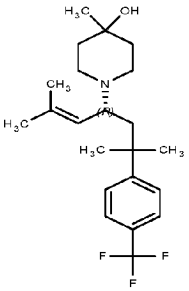


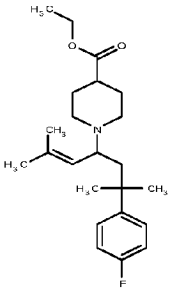


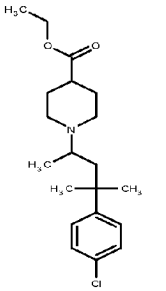


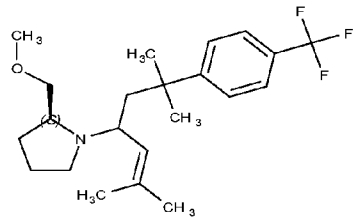
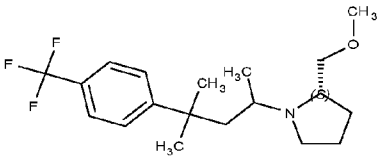
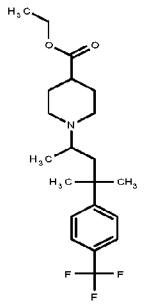
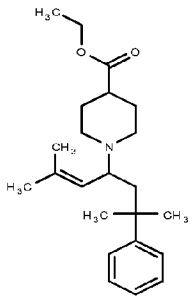
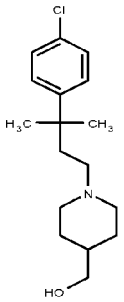
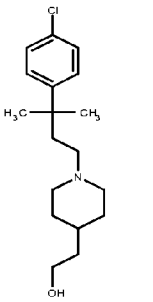
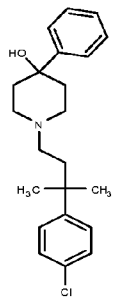
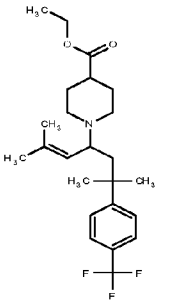
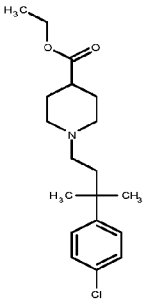
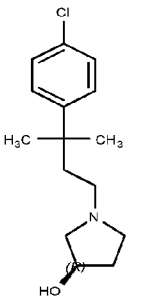
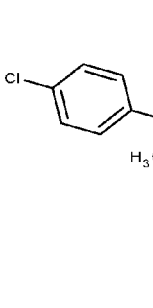
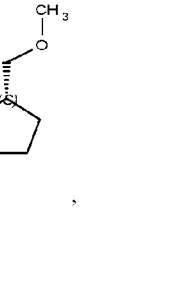
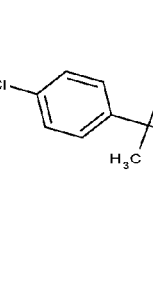
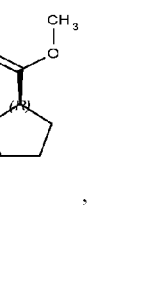






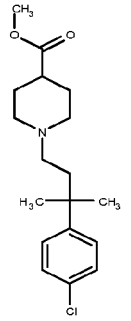
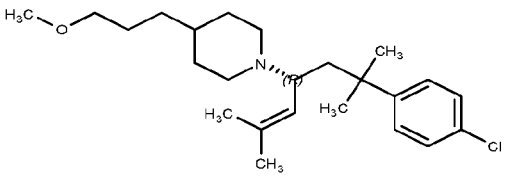


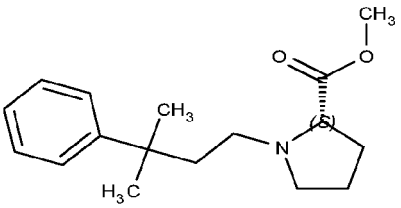
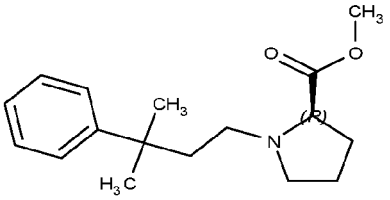


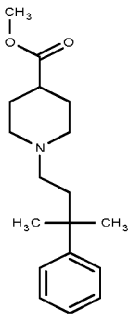
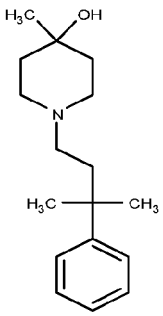
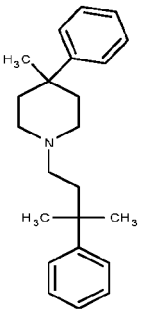

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

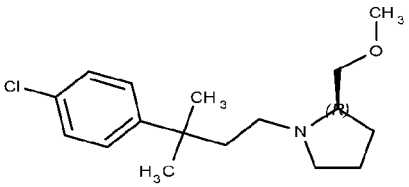
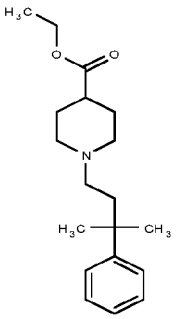
,

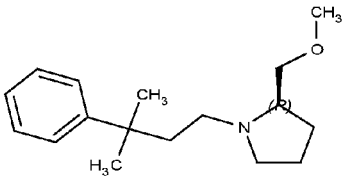
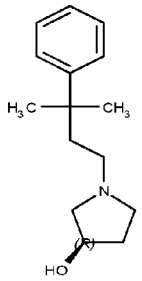
,

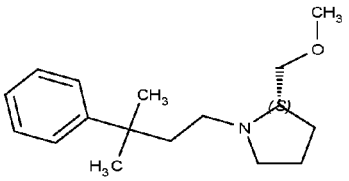
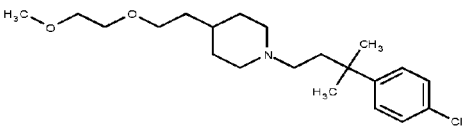

,

,

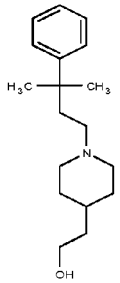
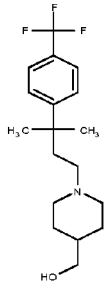
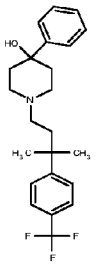
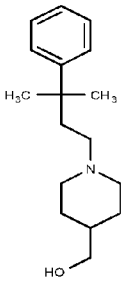

,

,

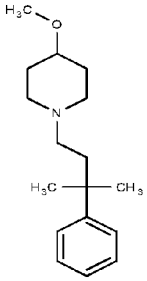
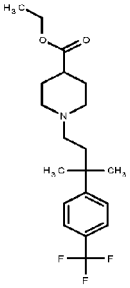
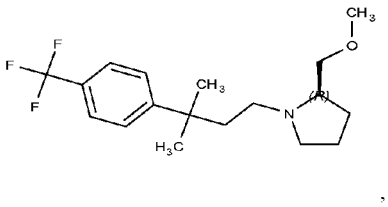

,

,

,


,

,


,

,

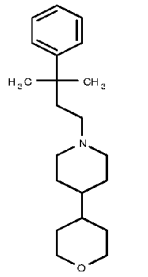
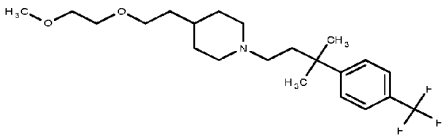
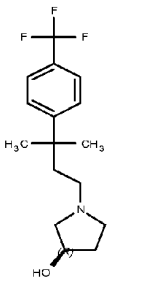

,

,

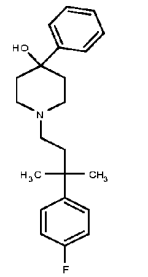
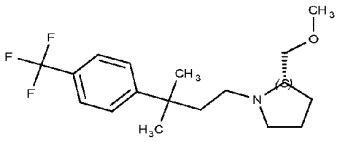

,

,

,

,

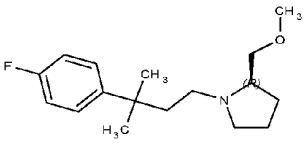
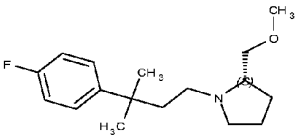

,

,

,

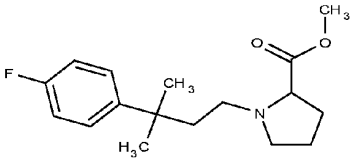
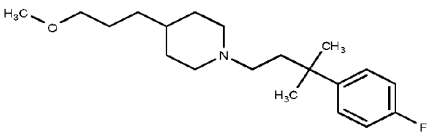
40

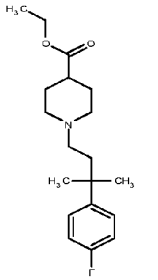
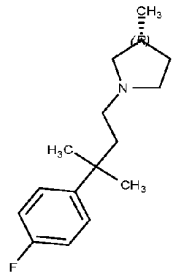
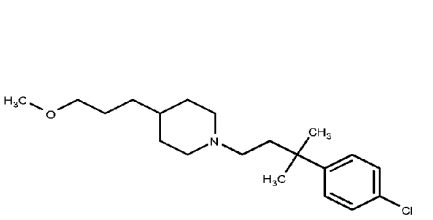
50


,

,

,


,

,


,

,

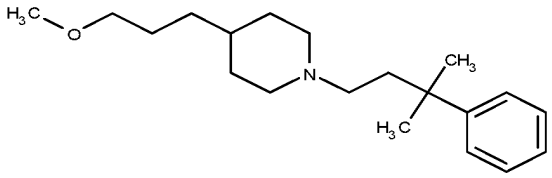

,

,

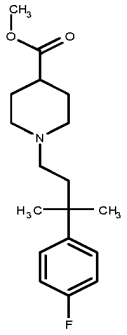

,

,

,

,

,

,



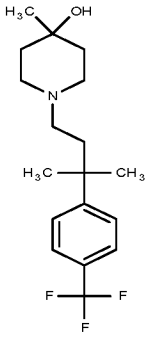


,および

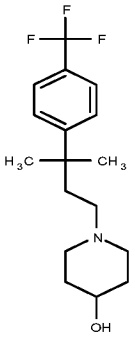
【０１５３】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は：からなる群より選択される化合物である。

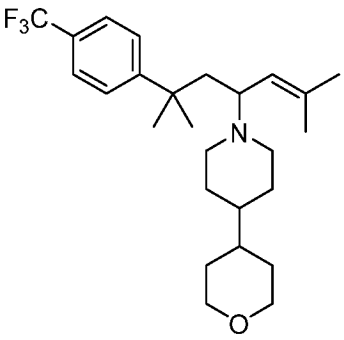
【化５２】



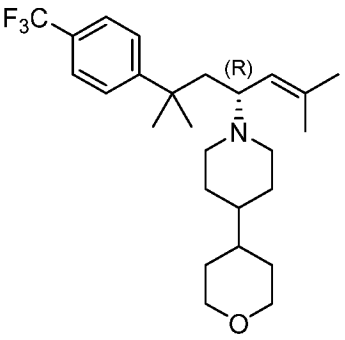
,



,



,および

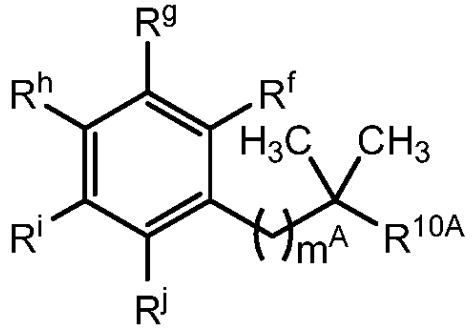


.

【０１５４】

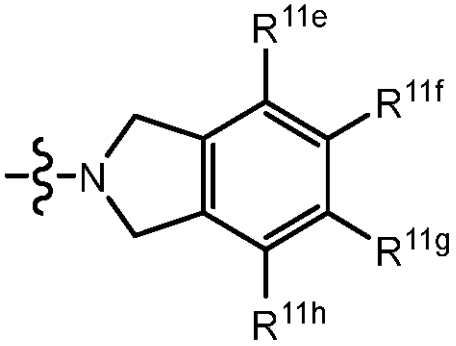
いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＩＡの化合物またはその薬学的に許容される塩である：

【化５３】



IIA.

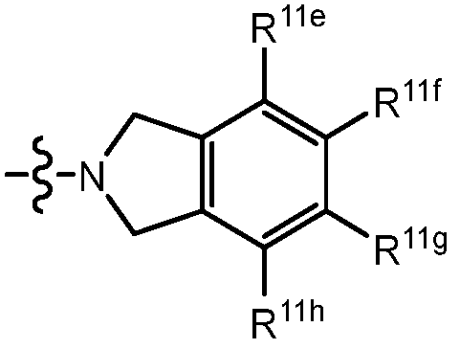
【０１５５】
式ＩＩＡの置換基Ｒ^{f}、Ｒ^{g}、Ｒ^{h}、Ｒ^{i}およびＲ^{j}はそれぞれ独立して、Ｈ、ヒドロキシル、ハロ、アルキル、アルコキシ、ＣＦ$_{3}$、ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、およびモルホリノからなる群から選択される。
【０１５６】
式ＩＩＡの置換基Ｒ^{10A}は任意に置換された環状アミノ基であり、ｍ^{A}は０から３の整数である。
【０１５７】
いくつかの実施形態において、式ＩＩＡの置換基Ｒ^{f}、Ｒ^{g}、Ｒ^{h}、Ｒ^{i}およびＲ^{j}の各々は、独立して、Ｈ、ヒドロキシル、およびアルコキシからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、式ＩＩＡの置換基Ｒ^{f}、Ｒ^{g}、Ｒ^{h}、Ｒ^{i}およびＲ^{j}の各々は、独立して、Ｈ、ヒドロキシル、およびメトキシからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、置換基Ｒ^{f}、Ｒ^{g}、およびＲ^{j}の各々は、Ｈであり、Ｒ^{g}、およびＲ^{h}の各々は、独立して、ヒドロキシル、またはメトキシから選択される。
【０１５８】
いくつかの実施形態において、式ＩＩＡのＲ^{10A}は、任意選択で置換されたアジリジニル、任意選択で置換されたピロリジニル、任意選択で置換されたイミジゾリジニル、任意選択で置換されたピペリジニル、任意選択で置換されたピペラジニル、任意選択で置換されたオキソピペラジニル、または任意選択で置換されたモルホリニルである、および式Ｉに関連して上述した個々の置換もしくは非置換のピペルジニル、置換もしくは非置換のモルホリニル、置換もしくは非置換のピペラジニル、置換もしくは非置換のピロリジニル、置換もしくは非置換の二環式環、または置換もしくは非置換の縮合環のいずれかである。
【０１５９】
いくつかの実施形態において、式ＩＩＡのＲ^{10A}は、任意選択で置換された縮合環、例えば：
【化５４】



であり、

式中、R^{11e}、R^{11f}、R^{11g}、およびR^{11h}の各々は、独立して、水素、ヒドロキシ、スルホニル、任意選択で置換されたC_1－C_{10}アルキル、任意選択で置換されたC_5－C_{10}アリール、任意選択で置換されたC_3－C_{10}ヘテロアリール、任意選択で置換されたC_3－C_{10}シクロアルキル、または任意選択で置換されたC_3－C_{10}ヘテロシクロアルキルから選択される。特定の実施形態において、R^{10A}は、m^Aが２の時、

【化５５】

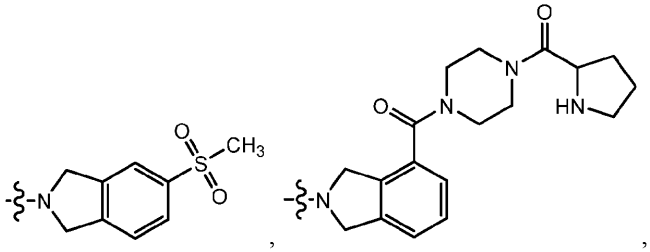


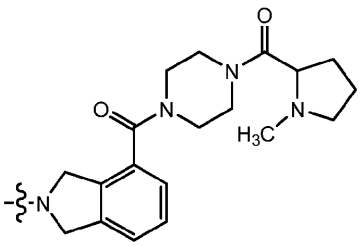
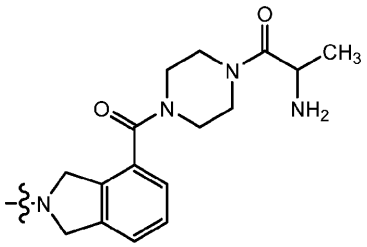
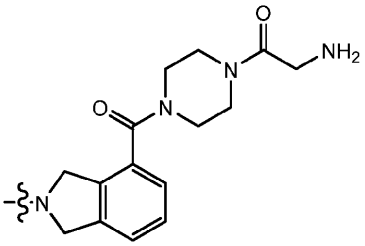
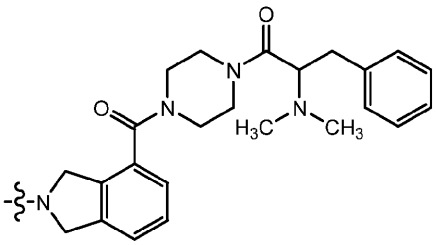
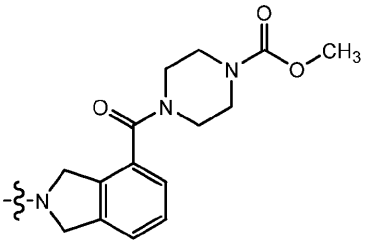
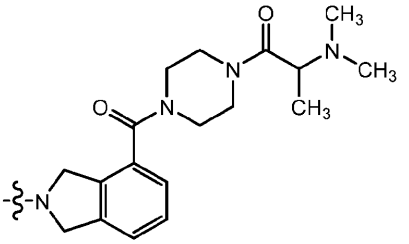
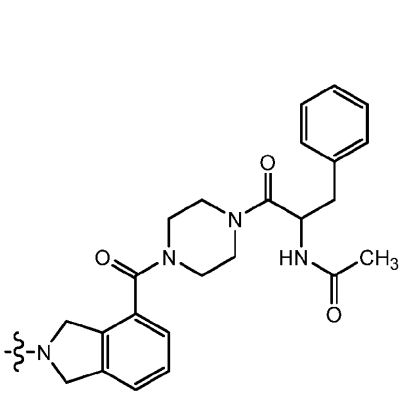
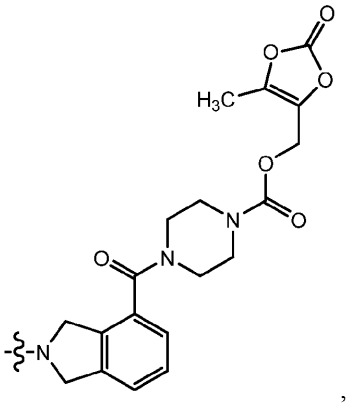
ではない。

【０１６０】

いくつかの実施形態において、R^{10A}ｆ式ＩＩＡは

【化５６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

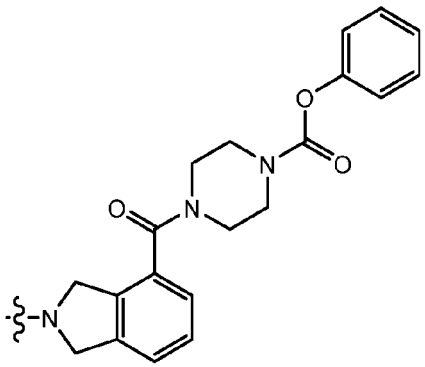
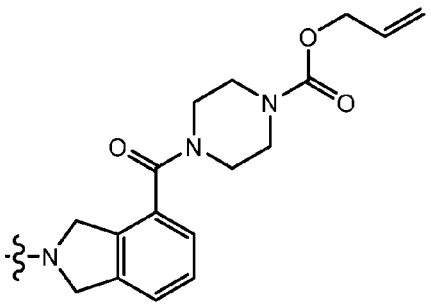
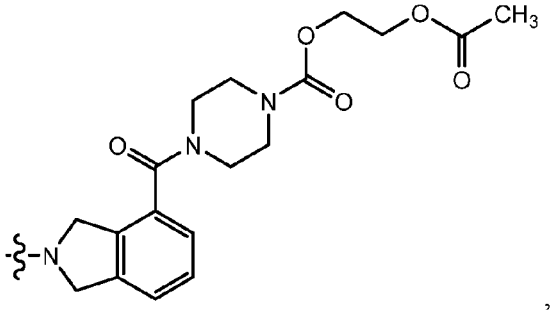
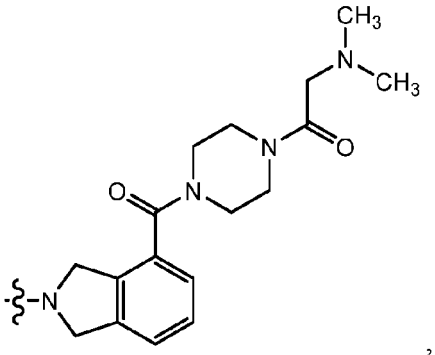
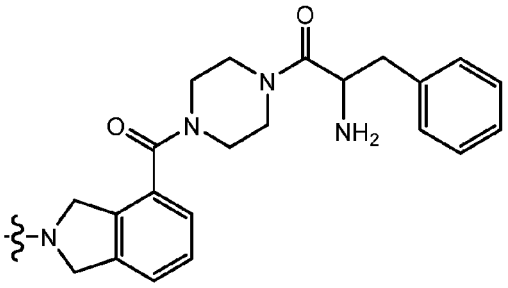
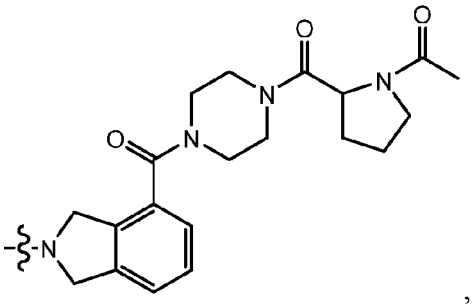
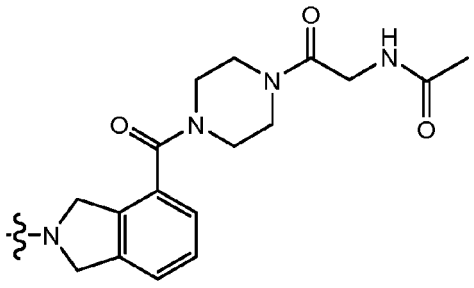
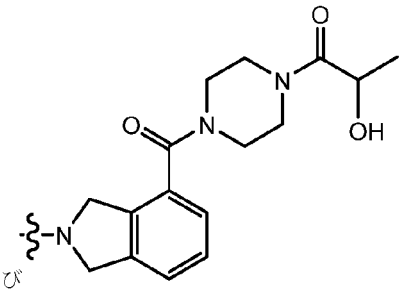
,

,

,

,

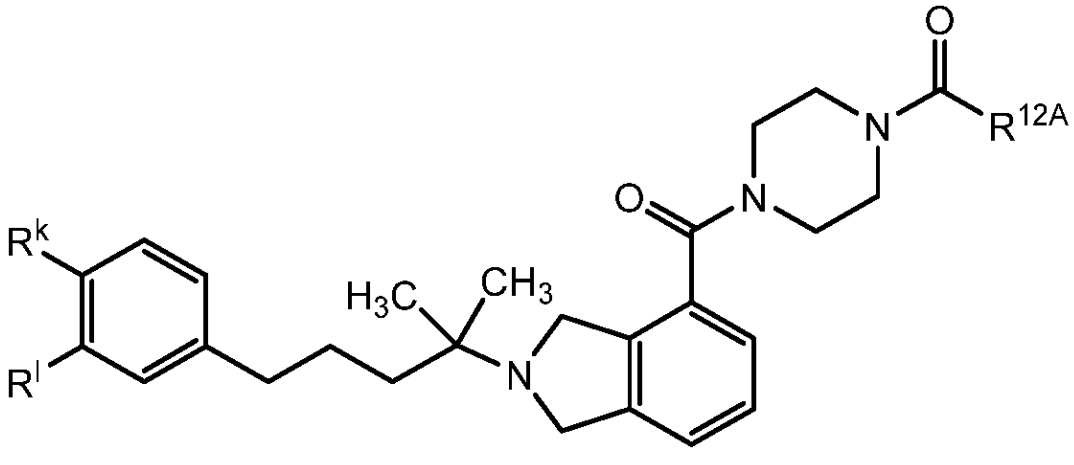
,


,

,

,

,

,

,

,

,および

【０１６１】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、式ＩＩａの化合物である：

【化５７】



IIa.

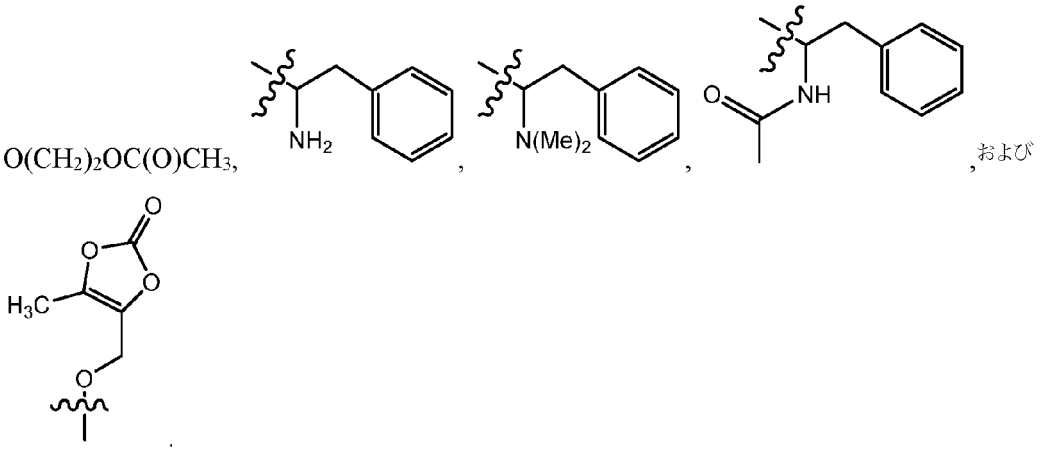
【０１６２】

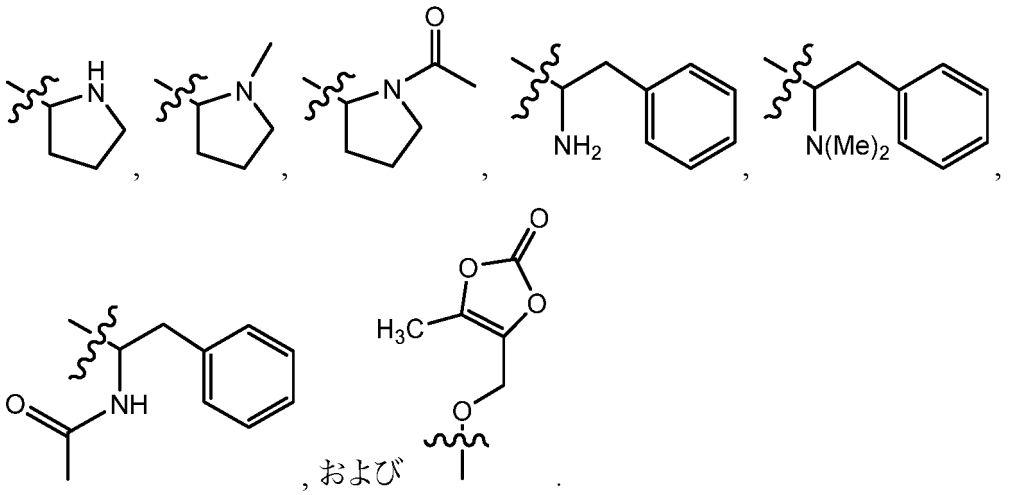
式ＩＩａの置換基Ｒ^{k}およびＲ^{l}の各々は、独立して、Ｈ、ヒドロキシル、ハロ、アルキル、アルコキシ、ＣＦ$_{3}$、ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、およびモルホリノからなる群から選択される。

【０１６３】

式ＩＩａの置換基Ｒ^{12A}は、アリールオキシ、アルケニルオキシ、アルコキシ、アミノアルキル、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノアルキル、ピロリジニル、Ｎ－メチルピロリジニル、Ｎ－アシルピロリジニル、カルボキシアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$からなる群から選択される。

【化５８】





, および .

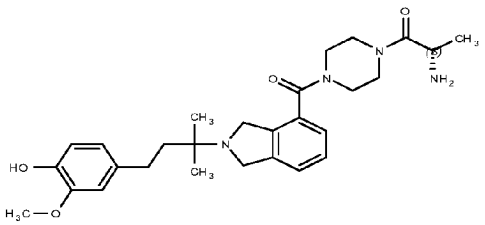
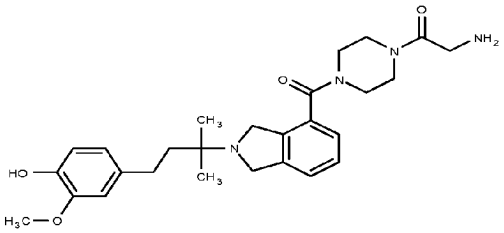
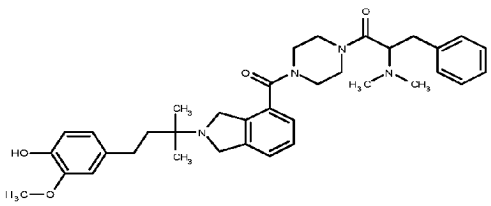
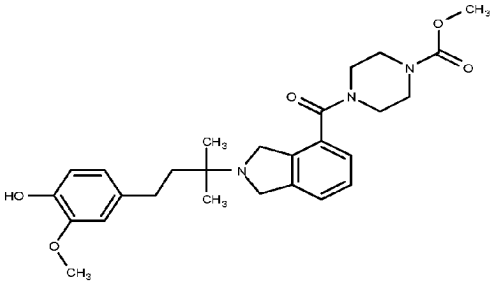
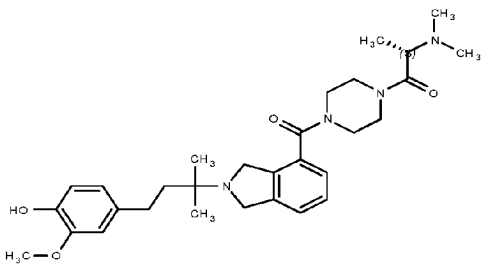
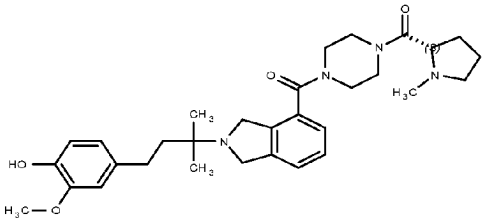
【０１６４】

いくつかの実施形態において、式ＩＩａの置換基Ｒ^{k}およびＲ^{l}の各々は、Ｈ、ヒドロキシルおよびメトキシからなる群より独立して選択される。いくつかの実施形態において、Ｒ^{lA}はメトキシであり、Ｒ^{k}はヒドロキシルである。

【０１６５】

いくつかの実施形態において、式ＩＩａの置換基Ｒ^{12A}は、フェニルオキシからなる群より選択される、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$、メトキシ、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ（ＮＨ$_2$）ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｍｅ）$_2$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）Ｎ（Ｍｅ）$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_3$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$、

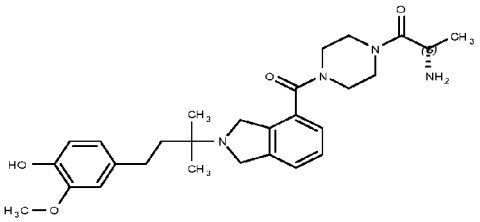
【化５９】



,


,



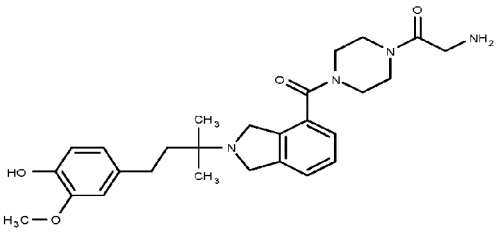
【０１６６】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、以下からなる群より選択される化合物である：

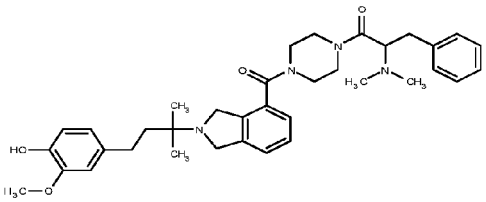
【化６０】



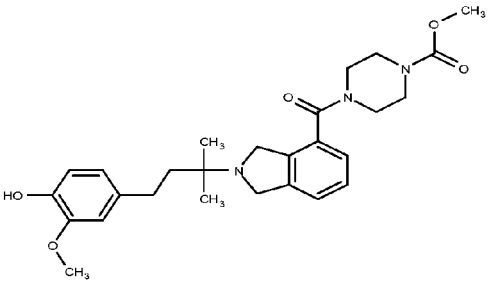
,



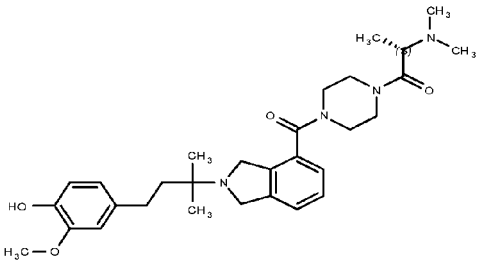
,

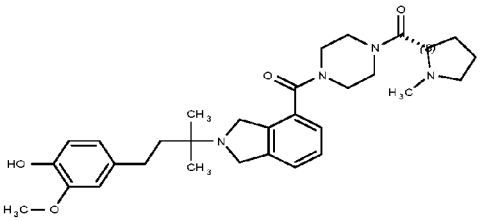


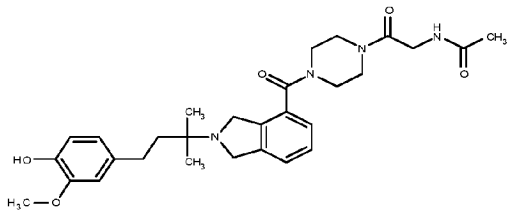
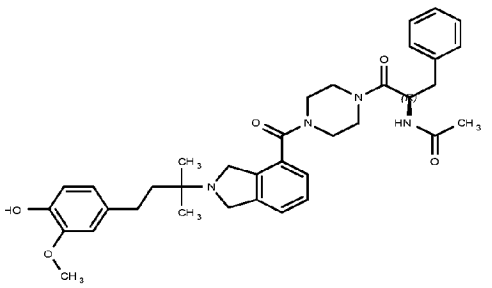
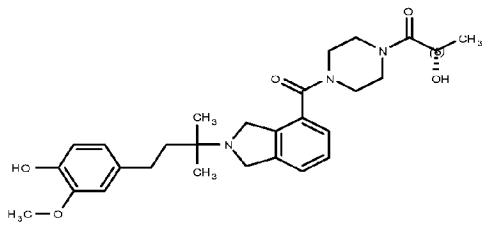
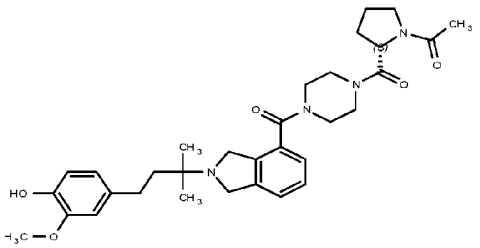
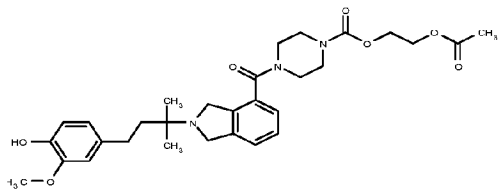
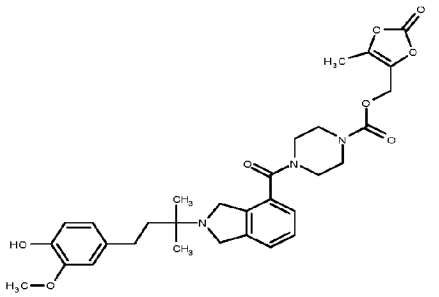
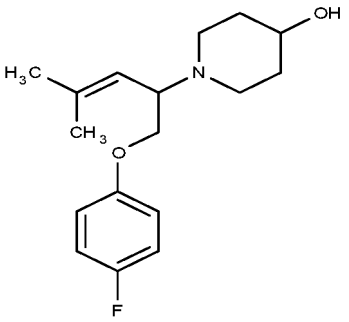
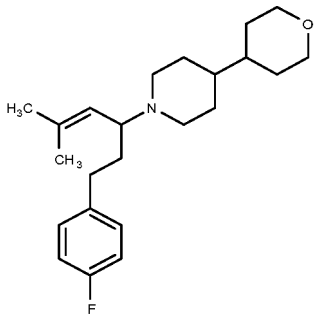
,



,



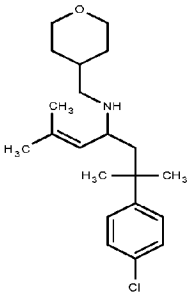
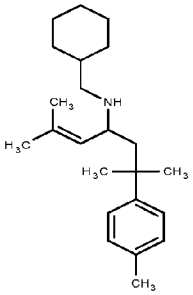
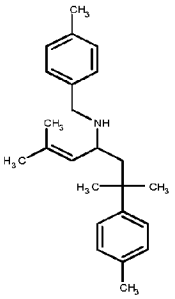
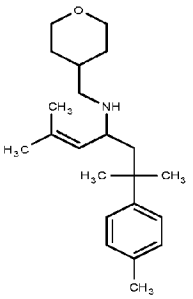
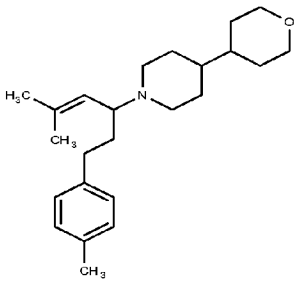
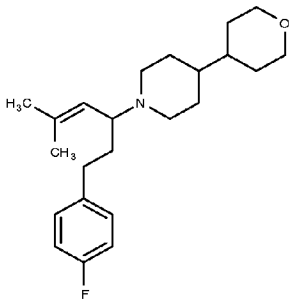
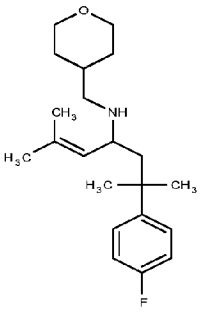
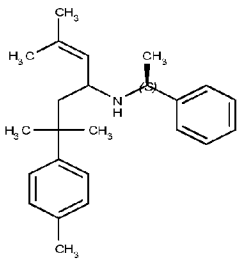
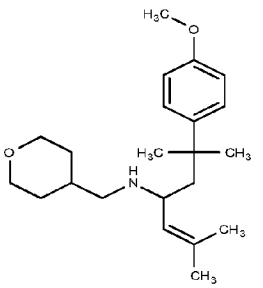
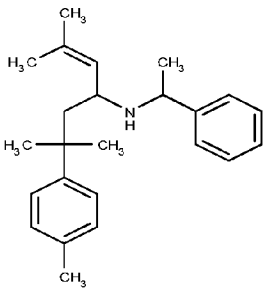
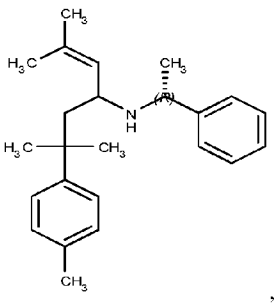



,

,

,

,

,

,
および

,

,

【０１６７】

いくつかの実施形態において、本発明で使用するための化合物は、以下からなる群より選択される化合物である：

【化６１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

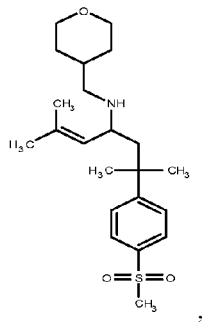
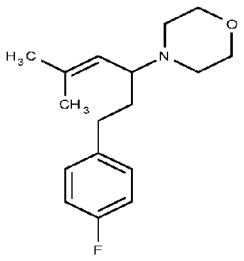
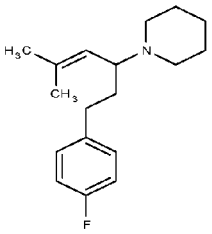
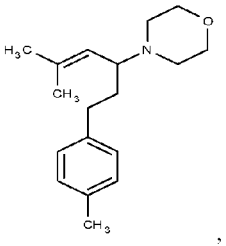
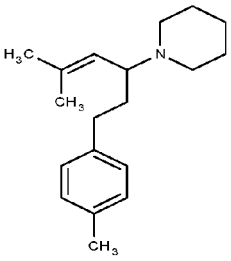
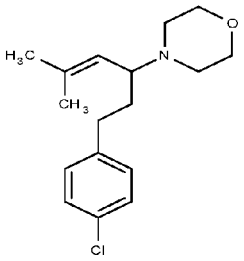
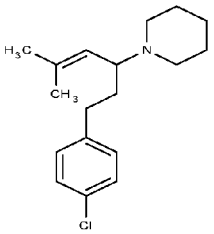
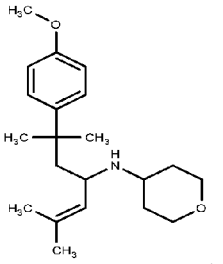
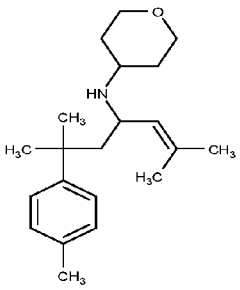
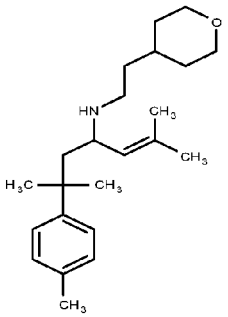
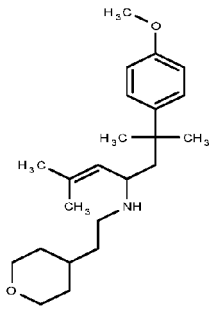
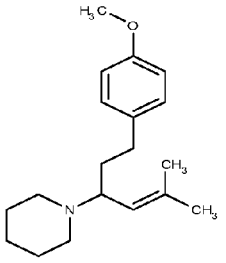
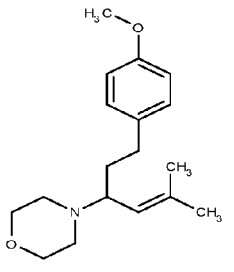
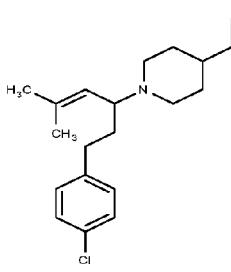
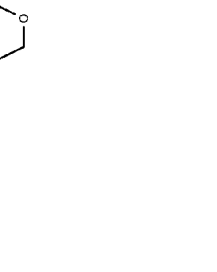
10

20

30

40

50


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

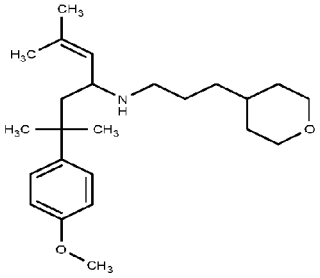
,

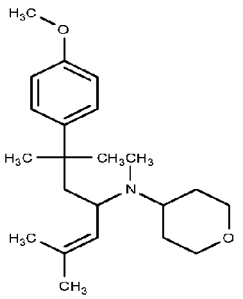
,

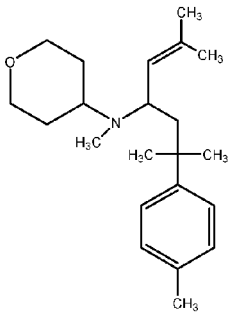
,

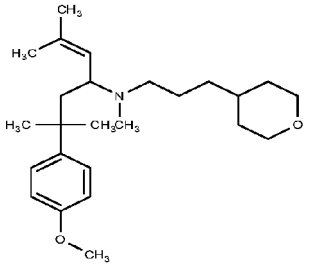
,

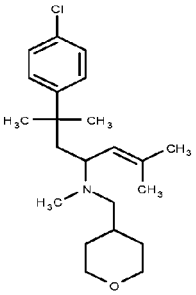
,

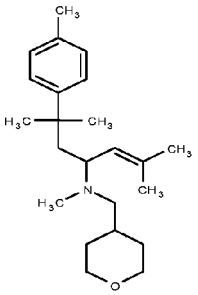


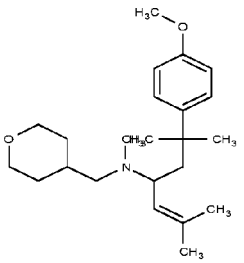


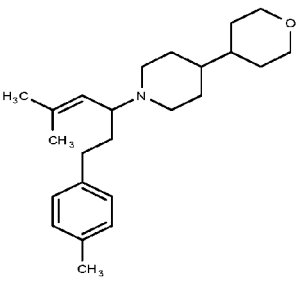


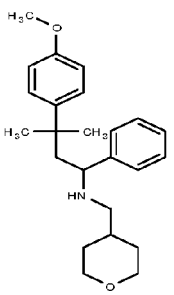


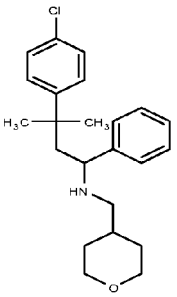


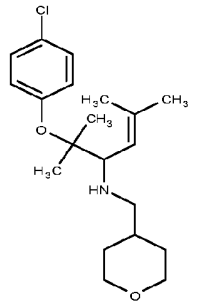
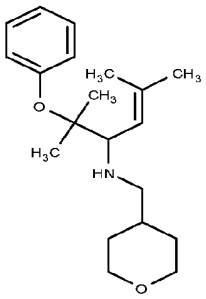
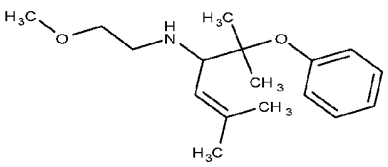
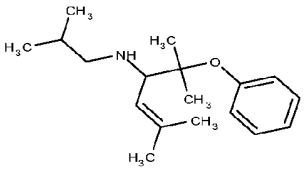
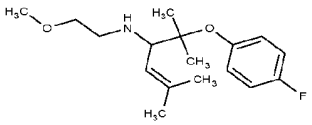
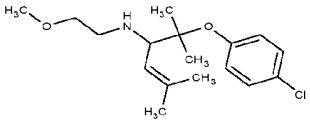
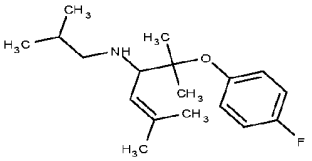
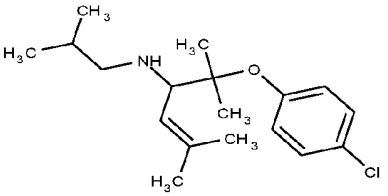
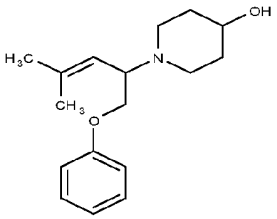
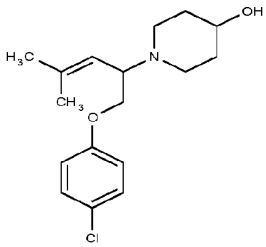
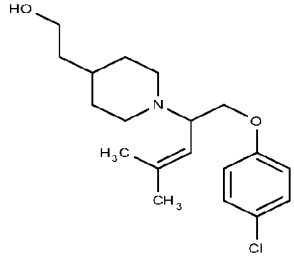











,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, および

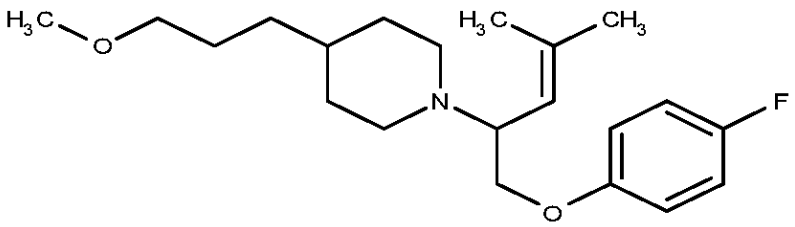
10

20

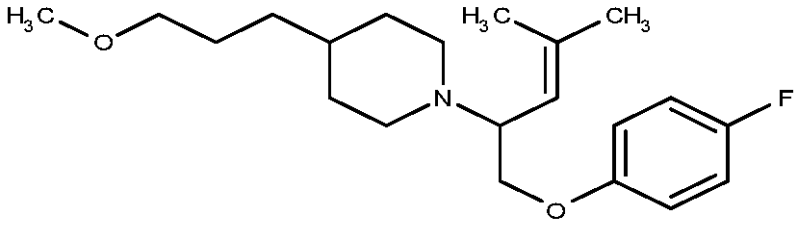
30

40

50



,



【０１６８】
追加の実施形態には、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物の塩、溶媒和物、立体異性体、プロドラッグ、および活性代謝物が含まれる。
【０１６９】
追加の実施形態には、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物の塩、溶媒和物、立体異性体、プロドラッグ、および活性代謝物が含まれる。
【０１７０】
いくつかの実施形態は、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物の遊離塩基形態に向けられている。他の実施形態は、例えば、薬学的に許容される酸付加塩または遊離塩基の薬学的に許容される付加塩を含む、そのような化合物の塩を含む。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、硝酸、リン酸、硫酸、または臭化水素酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、リン酸から誘導される塩が挙げられるが、これらに限定されない、ならびに脂肪族モノ－およびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシルアルカン酸、アルカンジオ酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸、ならびに酢酸、マレイン酸、コハク酸、またはクエン酸のような非毒性の有機酸から誘導される塩が挙げられる。このような塩の非限定的な例としては、ナパジシル酸塩、ベシル酸塩、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩など。上記の化合物の付加的な塩の形態としては

、アルギネートなどのアミノ酸の塩、グルコン酸塩、ガラクツロン酸塩などが挙げられる（例えば、Ｂｅｒｇｅら、「ＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌＳａｌｔｓ」、Ｊ．Ｐｈａｒｍａ．Ｓｃｉ．１９７７；６６：１参照）。

【０１７１】

薬学的に許容される塩基付加塩は、金属またはアミン、例えばアルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンを用いて形成される。陽イオンとして使用される金属の例は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどである。好適なアミンの例としては、Ｎ，Ｎ'－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、プロカイン等が挙げられる。前記酸性化合物の塩基付加塩は、遊離酸形態を、従来の方法で塩を生成するのに十分な量の所望の塩基と接触させることにより調製される。遊離酸の形態は、塩の形態を酸と接触させ、遊離酸を単離することにより再生することができる。

【０１７２】

種々の実施形態には、全塩および部分塩、すなわち、本明細書に記載の任意の実施形態による化合物または塩の酸１モル当たり１、２または３当量、好ましくは２当量の塩基を有する塩、本明細書に記載の任意の実施形態による化合物の塩基１モル当たり１、２または３当量、好ましくは１当量の酸を有する塩が含まれる。典型的には、本明細書に記載の任意の実施形態による化合物の薬学的に許容される塩は、所望の酸または塩基を適宜使用することにより容易に調製され得る。塩は、溶液から沈殿し、濾過によって回収され得るか、または溶媒の蒸発によって回収され得る。例えば、塩酸などの酸の水溶液を、本明細書に記載の任意の実施形態による化合物の水性懸濁液に添加し、得られた混合物を蒸発乾固（凍結乾燥）して、酸付加塩を固体として得ることができる。あるいは、本明細書に記載の任意の実施形態による化合物を、適切な溶媒、例えばイソプロパノールなどのアルコールに溶解し、同じ溶媒または別の適切な溶媒中で酸を添加してもよい。次いで、得られた酸付加塩を直接、またはジイソプロピルエーテルやヘキサンのような極性の低い溶媒の添加によって沈殿させ、濾過によって単離することができる。

【０１７３】

多くの有機化合物は、それらを反応させたり、沈殿させたり、結晶化させたりする溶媒と錯体を形成することができる。これらの錯体は「溶媒和物」として知られている。例えば、水との錯体は「水和物」として知られている。種々の実施形態は、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物の溶媒和物を含む。いくつかの実施形態において、これらの化合物の塩は溶媒和物を形成し得る。

【０１７４】

さらなる実施形態は、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物のＮ－オキシドを含む。Ｎ－オキシドには、そうでなければ置換されていないsp^2Ｎ原子を含む複素環が含まれる。そのようなＮ－オキシドの例としては、ピリジルＮ－オキシド、ピリミジルＮ－オキシド、ピラジニルＮ－オキシドおよびピラゾリルＮ－オキシドが挙げられる。

【０１７５】

本明細書に記載される任意の実施形態による化合物は、１つまたはそれ以上のキラル中心を有することができ、個々の置換基の性質に応じて、幾何異性体を有することもできる。したがって、実施形態には、本明細書に記載の任意の実施形態による化合物の立体異性体、ジアステレオマー、およびエナンチオマーが含まれる。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとして、またはエナンチオマーの混合物として存在し得る。エナンチオマーを等しい割合で含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。エナンチオマーの不均等な部分を含む混合物は、ＲまたはＳ化合物のいずれかの「エナンチオマー過剰」（ｅｅ）を有すると表現される。混合物中の１つのエナンチオマーの過剰は、しばしば％エナンチオマー過剰で表現される。エナンチオマーの比率は、エナンチオマーの混合物が平面偏光を回転する程度を個々の光学的に純粋なＲおよびＳ化合物と比較する「光学純度」によって定義することもできる。化合物はまた、本明細書に記載の化合物の実質的に純粋な（＋）または（－）エナンチオマーであり得る。いくつかの実施形態において、組成物は、少なく

ともＳＯ％、ＳＩ％、ＳＲ％、ＳＳ％、ＳＴ％、ＳＵ％、ＳＶ％、ＳＷ％、または９９％の１つのエナンチオマーである実質的に純粋なエナンチオマーを含み得る。特定の実施形態において、組成物は、少なくとも９９．５％の１つのエナンチオマーである実質的に純粋なエナンチオマーを含み得る。

【０１７６】

上記の説明は、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物の全ての個々の異性体を包含し、本明細書および特許請求の範囲における特定の化合物の説明または命名は、個々のエナンチオマーおよびそれらの混合物の両方を含むことを意図する。立体化学の決定および立体異性体の分離または立体合成のための方法は、当該技術分野において周知である。ジアステレオマーは物理的性質も化学的反応性も異なる。ジアステレオマーの混合物は、溶解度、分画結晶化、またはクロマトグラフィー特性、例えば、薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィーまたはＨＰＬＣに基づいて、エナンチオマー対に分離することができる。ジアステレオマーの複雑な混合物をエナンチオマーに精製するには、通常２つのステップが必要である。第一段階で、ジアステレオマーの混合物は、上記のように、エナンチオマー対に分解される。第二段階では、エナンチオマー対をさらに精製して、一方または他方のエナンチオマーを濃縮した組成物にするか、より好ましくは純粋なエナンチオマーからなる組成物にする。エナンチオマーの分離には通常、キラル剤、例えば溶媒またはカラムマトリックスとの反応または分子相互作用が必要である。例えば、エナンチオマーの混合物、例えばラセミ混合物を、第二の薬剤、すなわちレゾール化剤の純粋なエナンチオマーと反応させることにより、ジアステレオマーの混合物に変換することにより、分解能を得ることができる。次に、得られた２つのジアステレオマー生成物を分離することができる。分離されたジアステレオマーは、最初の化学変化を逆転させることにより、純粋なエナンチオマーに再変換される。

【０１７７】

エナンチオマーの分離は、キラル物質への非共有結合の違いによっても達成できる。エナンチオマーとクロマトグラフィ吸着剤の非共有結合は、ジアステレオマーコンプレックスを形成し、クロマトグラフィ系での移動状態と結合状態での分配の差につながる。したがって、２つのエナンチオマーは、カラムなどのクロマトグラフィシステム内を異なる速度で移動し、分離が可能になる。

【０１７８】

さらなる実施形態は、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物のプロドラッグ、すなわち、哺乳動物被験体に投与された場合に、インビボで、本明細書に記載される任意の実施形態による活性化合物を放出する化合物を含む。プロドラッグは、代謝変換によって薬理学的に活性な薬剤に変換される薬理学的に活性な化合物、またはより典型的には不活性な化合物である。本明細書に記載の任意の実施形態による化合物のプロドラッグは、本明細書に記載の任意の実施形態による化合物中に存在する官能基を、修飾がインビボで切断されて親化合物を放出し得るように修飾することによって調製される。インビボにおいて、プロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化を受け（例えば、加水分解されるか、または天然に存在する酵素によって作用される）、その結果、薬理学的に活性な薬剤が遊離する。プロドラッグには、ヒドロキシル基、アミノ基、またはカルボキシ基が、それぞれ遊離のヒドロキシル基、アミノ基、またはカルボキシ基を再生するためにインビボで切断され得る任意の基に結合している、本明細書に記載の任意の実施形態による化合物が含まれる。プロドラッグの例としては、本明細書に記載の任意の実施形態による化合物のエステル（例えば、酢酸誘導体、ギ酸誘導体、および安息香酸誘導体）、または生理的ｐＨに戻されるか、もしくは酵素作用によって活性親薬物に変換される任意の他の誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための従来の手順は、当該技術分野で記載されている（例えば、Ｂｕｎｄｇａａｒｄ．ＤｅｓｉｇｎｏｆＰｒｏｄｒｕｇｓ．Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５を参照のこと）。

【０１７９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物の１

つ以上の水素原子は、重水素で置換される。生理学的に活性な化合物の重水素化は、その代謝結果にプラスの影響を与えつつ、その水素対応物の薬理学的プロフィールを保持するという利点を提供することが、十分に確立されている。本明細書に記載される任意の実施形態による化合物において、１つまたは複数の水素を重水素で選択的に置換することにより、その化合物の安全性、忍容性および有効性が、全水素対応物と比較して改善され得る。

【０１８０】

重水素を化合物に組み込む方法は、十分に確立されている。当該技術分野で確立された代謝研究を用いて、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物を試験して、重水素同位体が代謝されない、重水素同位体を選択的に配置する部位を同定することができる。さらに、これらの研究は、重水素原子が配置されるだろう場所として代謝部位を同定する。

【０１８１】

本発明で使用する医薬組成物

いくつかの実施形態は、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物、その立体異性体、そのプロドラッグ、またはその活性代謝産物；および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物を記載する。医薬組成物は、医薬技術分野において周知の方法で調製することができ、局所的治療が所望されるか全身的治療が所望されるか、および治療される部位に応じて、種々の経路で投与することができる。

【０１８２】

本明細書の任意の実施形態に記載されるような化合物をバルク物質として投与することも可能であるが、例えば、活性薬剤が、意図される投与経路および標準的な薬学的慣行に関して選択される薬学的に許容される担体との混和物中にあるような、医薬製剤中に化合物を提示することが好ましい。

【０１８３】

特に、本開示は、本明細書に記載される任意の実施形態による少なくとも１つの化合物の治療有効量、および任意選択で薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【０１８４】

組み合わせ

本開示の医薬組成物および方法について、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物は、他の治療薬および／または活性薬剤と組み合わせて使用され得る。

【０１８５】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物は、ドネペジル、メマンチンおよび抗アベータ抗体を含むがこれらに限定されない、神経疾患の治療に有用な治療薬の１つまたはそれ以上と組み合わせることができる。

【０１８６】

従って、本開示は、さらなる態様において、本明細書に記載される任意の実施形態による少なくとも１つの化合物またはその薬学的に許容される誘導体；第２の活性剤；および任意選択で薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【０１８７】

同じ製剤に配合する場合、２種類以上の化合物は、互いに安定で、製剤の他の成分と相溶性でなければならないことが理解されよう。別々に製剤化する場合は、当技術分野でそのような化合物について知られているような方法で、任意の便利な製剤で提供することができる。

【０１８８】

保存剤、安定剤、染料および香料は、本明細書に記載される任意の医薬組成物に提供され得る。保存剤の例としては、安息香酸ナトリウム、アスコルビン酸およびｐ－ヒドロキシ安息香酸のエステルが挙げられる。酸化防止剤および懸濁化剤も使用することができる。

【０１８９】
モノクローナル抗体またはフラグメントのような生物製剤を含む組み合わせに関しては、一般的に非経口投与、例えば静脈内投与のために、凝集を防ぎ、抗体またはフラグメントを低エンドトキシンの溶液中で安定化させるために適切な賦形剤が採用される。例えば、モノクローナル抗体治療薬の処方とデリバリーの問題、Ｄａｕｇｈｅｒｔｙら、ＣｕｒｒｅｎｔＴｒｅｎｄｓｉｎＭｏｎｏｃｌｏｎａｌＡｎｔｉｂｏｄｙＤｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｎｄＭａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ，Ｐａｒｔ４，２０１０，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ，ＮｅｗＹｏｒｋｐｐ１０３－１２９を参照。
【０１９０】
本明細書に記載の任意の実施形態による化合物は、湿式粉砕などの公知の粉砕手順を用いて粉砕し、錠剤形成および他の製剤タイプに適切な粒子径を得ることができる。化合物の微細分割（ナノ粒子化）製剤は、例えばＷＯ０２／００１９６（ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅＢｅｅｃｈａｍ）を参照するなど、当技術分野で公知のプロセスによって調製することができる。
【０１９１】
本明細書に記載の任意の実施形態による化合物、またはその薬学的に許容される塩、その溶媒和物、その立体異性体、そのプロドラッグ、またはその活性代謝物は、任意の投与経路用に製剤化することができる。
【０１９２】
投与経路および単位投与形態
投与（送達）のための経路としては、経口（例えば、錠剤、カプセル、または摂取可能な溶液として）、局所、粘膜（例えば、吸入のための鼻腔スプレーまたはエアロゾルとして）、非経口（例えば、腹腔内投与、筋肉内投与、静脈内投与、脊髄内投与、脳室内投与、髄腔内投与またはその他のデポー投与などを含むがこれらに限定されない）、または消化管投与。
【０１９３】
したがって、本明細書に記載される任意の実施形態による医薬組成物には、投与様式のために特に製剤化された形態のものが含まれる。特定の実施形態において、本開示の医薬組成物は、経口送達に適した形態で製剤化される。いくつかの実施形態において、化合物は、経口送達に適した、経口生物学的利用可能な化合物である。他の実施形態において、本開示の医薬組成物は、非経口送達に適した形態で製剤化される。
【０１９４】
本明細書に記載される任意の実施形態による化合物は、ヒトまたは獣医学において使用するための任意の便利な方法で投与するために製剤化され得、したがって、本開示は、ヒトまたは獣医学において使用するために適合された、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物を含む医薬組成物をその範囲内に含む。このような医薬組成物は、１つ以上の適切な担体の助けを借りて、従来の方法で使用するために提示され得る。治療的使用のために許容される担体は、製薬技術分野において周知であり、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ'ｓＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌＳｃｉｅｎｃｅｓ，ＭａｃｋＰｕｂｌｉｓｈｉｎｇＣｏ．（Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏｅｄｉｔ．１９８５）に記載されている。医薬担体の選択は、意図される投与経路および標準的な医薬慣行に関して選択され得る。医薬組成物は、担体に加えて、任意の適切な結合剤（複数可）、滑沢剤（複数可）、懸濁剤（複数可）、コーティング剤（複数可）、および／または可溶化剤（複数可）を含むことができる。
【０１９５】
送達システムの違いにより、必要な医薬組成物／製剤が異なる場合がある。すべての化合物が同じ経路で投与される必要はないことを理解されたい。同様に、医薬組成物が複数の活性成分を含む場合、それらの成分は異なる経路で投与されてもよい。一例として、本開示の医薬組成物は、眼局所経路を介して送達されるように製剤化されてもよく、例えば、結膜下眼内注射または硝子体内眼内注射として製剤化されてもよく、この場合、医薬組

成物は、眼内への注射のための送達のために製剤化される。あるいは、製剤は全身的に送達されるように設計されてもよく、この場合、医薬組成物は、例えば静脈内または経口経路による送達のために製剤化される。あるいは、製剤は複数の経路で送達されるように設計されてもよい。

【０１９６】

本明細書に記載のいずれかの実施形態による化合物と、抗体または抗体フラグメント分子との組み合わせは、多数の経路のいずれかによって製剤化および投与することができ、求められる適応症または目的に対して治療上有効な濃度で投与される。この目的を達成するために、抗体は当技術分野で知られている様々な許容可能な賦形剤を用いて製剤化することができる。典型的には、抗体は注射、例えば静脈内注射により投与される。この投与を達成する方法は当業者に知られている。例えば、参照により本明細書に組み込まれるＧｏｋａｒｎら，２００８，ＪＰｈａｒｍＳｃｉ９７（８）：３０５１－３０６６には、様々な高濃度抗体自己緩衝化製剤が記載されている。例えば、自己緩衝化製剤中のモノクローナル抗体は、例えば、以下の通りである、５０ｍｇ／ｍＬｍＡｂ、５．２５％ソルビトール、ｐＨ５．０；または６０ｍｇ／ｍＬｍＡｂ、５％ソルビトール、０．０１％ポリソルベート２０、ｐＨ５．２；または従来の緩衝化製剤、例えば５０ｍｇ／ｍＬｍＡｂ１、５．２５％ソルビトール、２５または５０ｍＭの酢酸、グルタミン酸またはコハク酸、ｐＨ５．０；あるいは１０ｍＭの酢酸またはグルタミン酸、５．２５％ソルビトール、０．０１％ポリソルベート２０、ｐＨ５．２中に６０ｍｇ／ｍＬ；その他の低濃度製剤も当技術分野で知られているように採用できる。

【０１９７】

本開示の一部の化合物は血液脳関門を通過するため、例えば全身投与（例えば、ｉｖ、ＳＣ、経口、粘膜、経皮経路）または局所投与（例えば、頭蓋内）などの様々な方法で投与することができる。

【０１９８】

本明細書に記載される任意の実施形態による化合物が、胃腸粘膜を通して粘膜送達される場合、それは、胃腸管の通過中に安定であり続けることができるべきである；例えば、それは、タンパク質分解に対して耐性であり、酸性ｐＨで安定であり、胆汁の洗浄効果に対して耐性であるべきである。例えば、経口投与のために調製された、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物は、腸溶性コーティング層でコーティングされ得る。腸溶性コーティング層材料は、水または適切な有機溶媒のいずれかに分散または溶解させることができる。腸溶性コーティング層ポリマーとして、以下のものの１つまたは複数を、別々にまたは組み合わせて使用することができる；例えば、例えば、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートブチレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、シェラックまたは他の適切な腸溶性コーティング層ポリマーの溶液または分散液。いくつかの実施形態では、水性腸溶性コーティング層はメタクリル酸コポリマーである。

【０１９９】

適切な場合、本明細書に記載される任意の実施形態による医薬組成物は、吸入によって、皮膚パッチの使用によって、デンプンまたはラクトースなどの賦形剤を含有する錠剤の形態で経口的に、または単独でもしくは賦形剤と混合してカプセル剤もしくは卵剤の形態で、または香味剤もしくは着色剤を含有するエリキシル剤、溶液剤もしくは懸濁剤の形態で投与することができ、または非経口的に、例えば静脈内、筋肉内または皮下に注射することができる。頬投与または舌下投与のために、本明細書に記載される任意の実施形態による医薬組成物は、錠剤またはトローチの形態で投与され得、これらは、従来の方法で処方され得る。

【０２００】

本明細書に記載される任意の実施形態による医薬組成物が非経口的に投与される場合、

そのような投与には、限定されないが、本開示の化合物を静脈内、動脈内、髄腔内、頭蓋内、筋肉内または皮下に投与すること；および／または注入技術を使用することが含まれる。抗体またはフラグメントは、典型的には非経口的に、例えば静脈内に投与される。

【０２０１】

注射または注入に適した、本明細書に記載の任意の実施形態による医薬組成物は、必要に応じて、注入または注入に適したこのような無菌溶液または分散液の調製のために調整された、活性成分を含む無菌水溶液、分散液、または無菌粉末の形態であってもよい。この製剤は、任意でリポソームに封入することもできる。いずれの場合も、最終製剤は無菌で液体であり、製造および保存条件下で安定でなければならない。保存安定性を向上させるために、このような製剤は微生物の増殖を防ぐための保存剤を含むこともある。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤や抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、またはアスコルビン酸の添加によって達成することができる。多くの場合、体液、特に血液と同様の浸透圧を確保するために、等張性物質、例えば糖、緩衝剤、塩化ナトリウムが推奨される。モノステアリン酸アルミニウムやゼラチンなどの吸収遅延剤の導入により、このような注射用混合物の吸収を延長することができる。

【０２０２】

分散液は、液体担体または中間体、例えばグリセリン、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン油、およびそれらの混合物中で調製することができる。液体担体または中間体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールなど）、植物油、非毒性のグリセリンエステルおよびそれらの適切な混合物を含む溶媒または液体分散媒体とすることができる。適切な流動性は、リポソームの生成、分散液の場合の適切な粒子径の投与、または界面活性剤の添加によって維持することができる。

【０２０３】

非経口投与の場合、本明細書に記載のいずれかの実施形態による化合物は、滅菌水溶液の形態で使用するのが最適であり、この水溶液には他の物質、例えば、溶液を血液と等張にするのに十分な塩またはグルコースが含まれていてもよい。水溶液は、必要であれば、適切に緩衝化（好ましくはｐＨ３～９）されるべきである。無菌条件下での適切な非経口製剤の調製は、当業者によく知られた標準的な製薬技術によって容易に達成される。

【０２０４】

無菌注射液は、本明細書に記載の任意の実施形態による化合物を、適切な溶媒および１つ以上の前述の担体と混合し、次いで無菌濾過することによって調製することができる。無菌注射液の調製に使用するのに適した無菌粉末の場合、好ましい調製方法には、真空乾燥および凍結乾燥が含まれ、これらは、その後の無菌溶液の調製のために、化合物および所望の賦形剤の粉末状混合物を提供する。

【０２０５】

本明細書に記載される任意の実施形態による化合物は、注射（例えば、静脈内ボーラス注射または注入、または筋肉内、皮下、または髄腔内経路）によるヒトまたは獣医学的医療における使用のために製剤化され得、単位用量形態、アンプル、または他の単位用量容器、または必要に応じて保存剤を添加したマルチ用量容器で提示され得る。注射用医薬組成物は、油性または水性担体中の懸濁液、溶液、または乳濁液の形態であってもよく、懸濁化剤、安定化剤、可溶化剤および／または分散剤などの配合剤を含有していてもよい。あるいは、有効成分は、使用前に適切な担体、例えば滅菌したパイロジェンフリーの水で再構成するための滅菌粉末の形態であってもよい。

【０２０６】

本明細書に記載される任意の実施形態による化合物は、即時放出、遅延放出、改変放出、持続放出、パルス放出、または制御放出用途のために、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、オブラート剤、エリキシル剤、溶液剤、または懸濁剤の形態で投与することができる。

【０２０７】

本明細書に記載される任意の実施形態による化合物はまた、経口投与または頬投与に適した形態、例えば、溶液、ゲル、シロップ、または懸濁液の形態、または使用前に水また

は他の適切な担体で再構成するための乾燥粉末で、ヒトまたは獣医学的使用のために提示され得る。錠剤、カプセル剤、トローチ剤、パスティーユ剤、ピル剤、ボーラス剤、粉末剤、ペースト剤、顆粒剤、散剤、プレミックス剤などの固形医薬組成物も使用できる。経口使用のための固体および液体の医薬組成物は、当技術分野で周知の方法に従って調製することができる。このような医薬組成物はまた、固体または液体の形態であり得る１つ以上の薬学的に許容される担体および賦形剤を含有し得る。

【０２０８】

錠剤は、微結晶セルロース、乳糖、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウムおよびグリシンなどの賦形剤、デンプン（好ましくはトウモロコシ、ジャガイモまたはタピオカデンプン）などの崩壊剤を含むことができる、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、特定の複合ケイ酸塩などの崩壊剤、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（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、スクロース、ゼラチン、アカシアなどの造粒結合剤。

【０２０９】

さらに、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、タルクなどの滑沢剤が含まれていてもよい。

【０２１０】

本明細書に記載される任意の実施形態による医薬組成物は、速放性または放出制御性の錠剤、微粒子、ミニ錠剤、カプセル剤、小袋剤、および経口溶液もしくは懸濁液、またはそれらの調製用の粉末の形態で、経口投与され得る。経口製剤は、任意に、結合剤、充填剤、緩衝剤、滑沢剤、滑沢剤、色素、崩壊剤、矯味矯臭剤、甘味剤、界面活性剤、離型剤、付着防止剤およびコーティング剤などの様々な標準的な医薬担体および賦形剤を含むことができる。賦形剤の中には、医薬組成物中で複数の役割を持つものがあり、例えば、結合剤と崩壊剤の両方の役割を果たすものがある。

【０２１１】

本明細書に記載される任意の実施形態による経口医薬組成物のための薬学的に許容される崩壊剤の例としては、デンプン、前ゼラチン化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、微結晶セルロース、アルギン酸塩、樹脂、界面活性剤、発泡性組成物、水性ケイ酸アルミニウムおよび架橋ポリビニルピロリドンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２１２】

本明細書に記載の任意の実施形態による経口医薬組成物のための薬学的に許容される結合剤の例としては、アカシア；メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース誘導体が挙げられるが、これらに限定されない；ゼラチン、グルコース、デキストロース、キシリトール、ポリメタクリレート、ポリビニルピロリドン、ソルビトール、デンプン、前ゼラチン化デンプン、トラガカント、キサンチン樹脂、アルギン酸塩、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリエチレングリコールまたはベントナイト。

【０２１３】

本明細書に記載される任意の実施形態による経口医薬組成物のための薬学的に許容される充填剤の例としては、ラクトース、アンヒドロラクトース、ラクトース一水和物、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン、セルロース（特に、微結晶セルロース）、ジヒドロ－またはアンヒドロ－リン酸カルシウム、炭酸カルシウムおよび硫酸カルシウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２１４】

本明細書に記載の任意の実施形態による医薬組成物において有用な薬学的に許容される滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、エチレンオキシドのポリマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、オレイン酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、およびコロイド状二酸化ケイ素が挙

げられるが、これらに限定されない。

【０２１５】

本明細書に記載される任意の実施形態による経口医薬組成物に好適な薬学的に許容される付臭剤の例としては、合成アロマ、および油、花、果実（例えば、バナナ、リンゴ、サワーチェリー、モモ）およびそれらの組み合わせの抽出物のような天然アロマオイル、ならびに類似のアロマが挙げられるが、これらに限定されない。これらの使用は、多くの要因に依存するが、最も重要なのは、医薬組成物を服用する人々にとっての有機的受容性である。

【０２１６】

本明細書に記載の任意の実施形態による経口医薬組成物に好適な薬学的に許容される色素の例としては、二酸化チタン、β－カロチンおよびグレープフルーツ果皮の抽出物などの合成および天然色素が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２１７】

本明細書に記載される任意の実施形態による経口医薬組成物のための有用な薬学的に許容されるコーティングの例としては、典型的には、医薬組成物の嚥下を容易にし、放出特性を改変し、外観を改善し、および／または味をマスキングするために使用される、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびアクリレート－メタクリレートコポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２１８】

本明細書に記載される任意の実施形態による経口医薬組成物のための薬学的に許容される甘味料の好適な例としては、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、シクラミン酸ナトリウム、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、ラクトースおよびスクロースが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２１９】

薬学的に許容される緩衝剤の好適な例としては、クエン酸、クエン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、酸化マグネシウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウムなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２０】

薬学的に許容される界面活性剤の好適な例としては、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベートなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２１】

同様のタイプの固形組成物も、ゼラチンカプセルの充填剤として採用することができる。この点で好ましい賦形剤としては、乳糖、デンプン、セルロース、乳糖または高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。水性懸濁液および／またはエリキシルの場合、薬剤は、種々の甘味剤または香味剤、着色料または染料、乳化剤および／または懸濁化剤、ならびに水、エタノール、プロピレングリコールおよびグリセリンなどの希釈剤、およびそれらの組み合わせと組み合わせることができる。

【０２２２】

示されるように、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物は、経鼻的または吸入により投与することができ、好都合には、ドライパウダー吸入器または加圧容器、ポンプ、スプレーまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー提示の形態で、例えば、適切な推進剤を使用して送達される、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、１，１，１，２－テトラフルオロエタン（ＨＦＡ１３４ＡＴ）または１，１，１，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロパン（ＨＦＡ２２７ＥＡ）などのヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素または他の適切なガスを使用する。加圧エアロゾルの場合、投与単位は、計量された量を供給するためのバルブを設けることによって決定することができる。加圧容器、ポンプ、スプレーまたはネブライザーは、活性化合物の溶液または懸濁液を含有していてもよく、例えば、溶媒としてエタノールと推進剤との混合物を使用し、さらに潤滑剤、例えば、トリオレイン酸ソルビタンを含有していてもよい。

【０２２３】
吸入器または送気器で使用するためのカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチンから作られる）は、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物の粉末混合物、およびラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤を含むように処方することができる。
【０２２４】
本明細書に記載される任意の実施形態による化合物の吸入による局所投与については、ネブライザーを介してヒトまたは獣医学での使用のために送達することができる。
【０２２５】
本開示の医薬組成物は、体積当たり０．０１～９９重量％の活性物質を含有し得る。例えば局所投与の場合、医薬組成物は一般に０．０１～１０％、より好ましくは０．０１～１％の活性物質を含有する。
【０２２６】
本明細書に記載される任意の実施形態による化合物はまた、小一枚膜小胞、大一枚膜小胞、多層膜小胞などのリポソーム送達系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成することができる。
【０２２７】
本明細書に記載される任意の実施形態による医薬組成物または単位剤形は、特定の患者に対する毒性または副作用を最小限に抑えながら最適な活性を得るために、上記に与えられたガイドラインに照らしてルーチン試験によって定義される用量および投与レジメンに従って投与され得る。化合物または単位剤形の投与量は、基礎疾患の状態、個人の状態、体重、性別および年齢、ならびに投与様式などの様々な要因に応じて変化し得る。患者に投与する正確な量は、障害の状態や重症度、患者の身体状態によって異なる。任意の症状またはパラメータの測定可能な改善は、当業者によって決定され得るか、または患者によって医師に報告され得る。任意の症状またはパラメータの臨床的または統計的に有意な減弱または改善は、本開示の範囲内であることが理解されよう。臨床的に有意な減弱または改善とは、患者および／または医師が知覚できることを意味する。
【０２２８】
いくつかの実施形態において、投与される化合物の量は、約０．０１～約２５ｍｇ／ｋｇ／日の範囲であり得る。一般に、１日当たり体重の０．０１～２５ｍｇ／ｋｇの間の投与量が、患者、例えばヒトに投与される。いくつかの実施形態において、治療上有効な量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重、約０．１ｍｇ／ｋｇ体重、約０．２ｍｇ／ｋｇ体重、約０．３ｍｇ／ｋｇ体重、約０．４ｍｇ／ｋｇ体重、約０．５ｍｇ／ｋｇ体重、約０．６０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．７０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．８０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．９０ｍｇ／ｋｇ体重、約１ｍｇ／ｋｇ体重、約２．５ｍｇ／ｋｇ体重、約５ｍｇ／ｋｇ体重、約７．５ｍｇ／ｋｇ体重、約１０ｍｇ／ｋｇ体重、約１２．５ｍｇ／ｋｇ体重、約１５ｍｇ／ｋｇ体重、約１７．５ｍｇ／ｋｇ体重、約２０ｍｇ／ｋｇ体重、約２２．５ｍｇ／ｋｇ体重、および約２５ｍｇ／ｋｇ体重；および上限２５ｍｇ／ｋｇ体重、約２２．５ｍｇ／ｋｇ体重、約２０ｍｇ／ｋｇ体重、約１７．５ｍｇ／ｋｇ体重、約１５ｍｇ／ｋｇ体重、約１２．５ｍｇ／ｋｇ体重、約１０ｍｇ／ｋｇ体重、約７．５ｍｇ／ｋｇ体重、約５ｍｇ／ｋｇ体重、約２．５ｍｇ／ｋｇ体重、約１ｍｇ／ｋｇ体重、約０．９ｍｇ／ｋｇ体重、約０．８ｍｇ／ｋｇ体重、約０．７ｍｇ／ｋｇ体重、約０．６ｍｇ／ｋｇ体重、約０．５ｍｇ／ｋｇ体重、約０．４ｍｇ／ｋｇ体重、約０．３ｍｇ／ｋｇ体重、約０．２ｍｇ／ｋｇ体重、約０．１ｍｇ／ｋｇ体重、および約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重。いくつかの実施形態において、治療上有効な量は、約０．１ｍｇ／ｋｇ／日～約１０ｍｇ／ｋｇ／日であり；いくつかの実施形態において、治療上有効な量は、約０．２および約５ｍｇ／ｋｇ／日である。そのような有効量は、そのような医薬製剤の複数の分割用量の投与によって到達され得るので、本開示の医薬製剤は、障害の治療に有効な化合物の全量を必ずしも含む必要はないことが理解されるであろう。化合物は、１日１回、２回、３回または４回など、

１日１～４回のレジメンで投与することができる。

【０２２９】

本開示のいくつかの実施形態において、本明細書に記載される任意の実施形態による化合物は、カプセルまたは錠剤に製剤化され、通常、約１０～約２００ｍｇの化合物を含有する。いくつかの実施形態において、カプセルまたは錠剤は、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、約２０ｍｇ、約２５ｍｇ、約３０ｍｇ、約３５ｍｇ、約４０ｍｇ、約４５ｍｇ、約５０ｍｇ、約５５ｍｇ、約６０ｍｇ、約６５ｍｇ、約７０ｍｇ、約７５ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約９５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１１５ｍｇ約１２０ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１３０ｍｇ、約１３５ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１４５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１５５ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１６５ｍｇ、約１７０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約１８０ｍｇ、約１８５ｍｇ、約１９０ｍｇ、約１９５ｍｇ、および約２００ｍｇを上限として、約２００ｍｇ、約１９５ｍｇ約１９０ｍｇ、約１８５ｍｇ、約１８０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約１７０ｍｇ、約１６５ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１５５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１４５ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１３５ｍｇ、約１３０ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１００ｍｇ、約９５ｍｇ、約９０ｍｇ；本明細書中の任意の実施形態による化合物の約８５ｍｇ、約８０ｍｇ、約７５ｍｇ、約７０ｍｇ、約６５ｍｇ、約６０ｍｇ、約５５ｍｇ、約５０ｍｇ、約４５ｍｇ、約４０ｍｇ、約３５ｍｇ、約３０ｍｇ、約２５ｍｇ、約２０ｍｇ、約１５ｍｇ、および約１０ｍｇ。

【０２３０】

いくつかの実施形態において、本明細書の任意の実施形態による化合物は、５０ｍｇ～５００ｍｇの１日総投与量で患者に投与される。いくつかの実施形態において、１日用量は、約５０ｍｇ、約５５ｍｇ、約６０ｍｇ、約６５ｍｇ、約７０ｍｇ、約７５ｍｇ、約８０ｍｇ、約８５ｍｇ、約９０ｍｇ、約９５ｍｇ、約１００ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１１５ｍｇの下限値の間である；約１２０ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１３０ｍｇ、約１３５ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１４５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１５５ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１６５ｍｇ、約１７０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約１８０ｍｇ、約１８５ｍｇ、約１９０ｍｇ、約１９５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２０５ｍｇ、約２１０ｍｇ、約２１５ｍｇ；約２２０ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２３０ｍｇ、約２３５ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２４５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２５５ｍｇ、約２６０ｍｇ、約２６５ｍｇ、約２７０ｍｇ、約２７５ｍｇ、約２８０ｍｇ、約２８５ｍｇ、約２９０ｍｇ、約２９５ｍｇ、３００ｍｇ、約３０５ｍｇ、約３１０ｍｇ、約３１５ｍｇ約３２０ｍｇ、約３２５ｍｇ、約３３０ｍｇ、約３３５ｍｇ、約３４０ｍｇ、約３４５ｍｇ、約３５０ｍｇ、約３５５ｍｇ、約３６０ｍｇ、約３６５ｍｇ、約３７０ｍｇ、約３７５ｍｇ、約３８０ｍｇ、約３８５ｍｇ、約３９０ｍｇ、約３９５ｍｇ、約４００ｍｇ、約４０５ｍｇ、約４１０ｍｇ、約４１５ｍｇ；約４２０ｍｇ、約４２５ｍｇ、約４３０ｍｇ、約４３５ｍｇ、約４４０ｍｇ、約４４５ｍｇ、約４５０ｍｇ、約４５５ｍｇ、約４６０ｍｇ、約４６５ｍｇ、約４７０ｍｇ、約４７５ｍｇ、約４８０ｍｇ、約４８５ｍｇ、約４９０ｍｇ、約４９５ｍｇ、および約５００ｍｇを上限として、約４９５ｍｇ、約４９０ｍｇ、約４８５ｍｇ、約４８０ｍｇ、約４７５ｍｇ、約４７０ｍｇ約４６５ｍｇ、約４６０ｍｇ、約４５５ｍｇ、約４５０ｍｇ、約４４５ｍｇ、約４４０ｍｇ、約４３５ｍｇ、約４３０ｍｇ、約４２５ｍｇ、約４２０ｍｇ、約４１５ｍｇ、約４１０ｍｇ、約４０５ｍｇ、約４００ｍｇ、約３９５ｍｇ、約３９０ｍｇ、約３８５ｍｇ、約３８０ｍｇ、約３７５ｍｇ、約３７０ｍｇ、約３６５ｍｇ、約３６０ｍｇ、約３５５ｍｇ、約３５０ｍｇ、約３４５ｍｇ、約３４０ｍｇ、約３３５ｍｇ、約３３０ｍｇ、約３２５ｍｇ、約３２０ｍｇ、約３１５ｍｇ、約３１０ｍｇ、約３０５ｍｇ、約３００ｍｇ、約２９５ｍｇ、約２９０ｍｇ、約２８５ｍｇ、約２８０ｍｇ、約２７５ｍｇ、約２６５ｍｇ、約２６０ｍｇ、約２５５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２４５ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２３５ｍｇ、約２３０ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２２０ｍｇ約２１５ｍｇ、約２１０ｍｇ、約２０５ｍｇ２００ｍｇ、約１９５ｍｇ、約１９０ｍｇ、約１８５ｍｇ、約１８０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約１７０ｍｇ、約１６５ｍｇ、約１６０ｍｇ、約１５５ｍｇ、約１５

０ｍｇ、約１４５ｍｇ、約１４０ｍｇ、約１３５ｍｇ、約１３０ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１２０ｍｇ、約１１５ｍｇ、約１１０ｍｇ、約１０５ｍｇ、約１００ｍｇ、約９５ｍｇ、約９０ｍｇ；本明細書の任意の実施形態による化合物の約８５ｍｇ、約８０ｍｇ、約７５ｍｇ、約７０ｍｇ、約６５ｍｇ、約６０ｍｇ、約５５ｍｇ、および約５０ｍｇ。いくつかの実施形態において、１日の総用量は、約５０ｍｇ～約１５０ｍｇである。いくつかの実施形態において、１日の総用量は、約５０ｍｇ～約２５０ｍｇである。いくつかの実施形態において、１日の総用量は、約５０ｍｇ～約３５０ｍｇである。いくつかの実施形態において、１日の総用量は約５０ｍｇ～約４５０ｍｇである。いくつかの実施形態では、１日の総用量は約５０ｍｇである。

【０２３１】

非経口投与用の医薬組成物は、全医薬組成物の１００重量％を基準として、本明細書に記載の任意の実施形態による活性化合物を約０．０１重量％～約１００重量％含有する。

【０２３２】

一般に、経皮剤形は、剤形の総重量１００重量％に対して、本明細書に記載の任意の実施形態による活性化合物を約０．０１重量％～約１００重量％含有する。

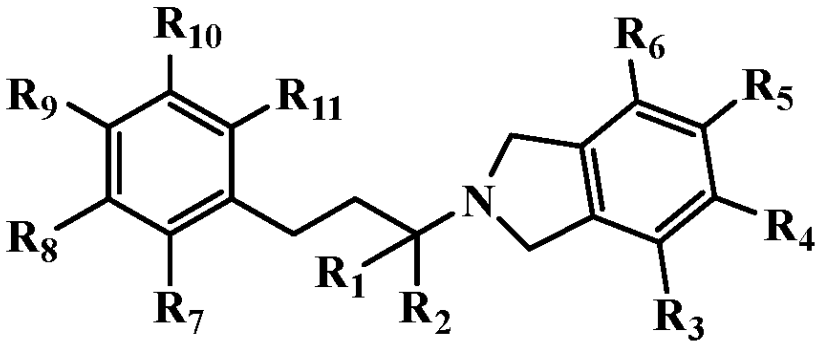
【０２３３】

医薬組成物または単位剤形は、１日１回投与でもよく、１日総投与量を分割投与してもよい。さらに、障害の治療のための別の化合物の併用投与または逐次投与が望ましい場合もある。この目的のために、組み合わせた活性原理を単純な投与単位に製剤化する。

【０２３４】

本明細書において提供されるのは、実施形態Ａであり、神経疾患を処置する方法であって、それを必要とする被験体に、式Ｉの化合物からなる群より選択される化合物の治療有効量を投与することを含む、方法である、

【化６２】



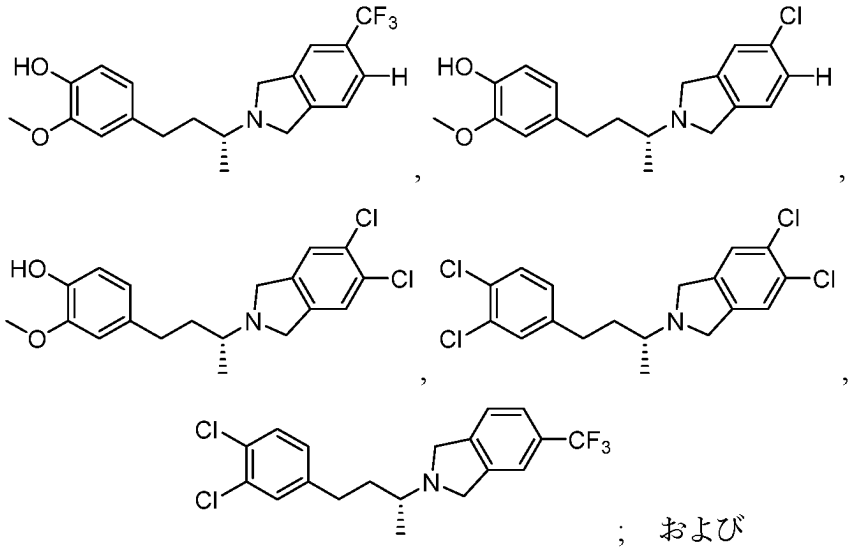
【０２３５】

またはその薬学的に許容される塩：ここでＲ１およびＲ２の各々は、独立して、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、またはＣＨ２ＯＲ'から選択され、ここで、Ｒ１、およびＲ２に存在する場合、各Ｒ'は、独立して、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ６アルキルでありＲ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６の各々は、独立して、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、ＯＨ、ＯＣＨ３、ＯＣＨ（ＣＨ３）２、ＯＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２、ＯＣ（ＣＨ３）３、Ｏ（Ｃ１～Ｃ６アルキル）、ＯＣＦ３、ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、Ｏ（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＯＨ、Ｏ（Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル）、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＦ３、ＣＮ、ＮＯ２、ＮＨ２、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシＣ１～Ｃ６アルキルからなる群より選択される、アリール、ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、ＣＯ２Ｒ'、Ｃ（Ｏ）Ｒ'、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）２、ＮＨ（Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル）、ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ１～Ｃ４アルキル）、ＣＯＮＲ'２、ＮＣ（Ｏ）Ｒ'、ＮＳ（Ｏ）ｎＲ'、Ｓ（Ｏ）ｎＲ'２、Ｓ（Ｏ）ｎＲ'、Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１～Ｃ４アルキル）、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ'）２、Ｃ（Ｏ）（Ｃ１～Ｃ４アルキル）、およびＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１～Ｃ４アルキル）；ここで、Ｒ３、

Ｒ４、Ｒ５およびＲ６に存在する場合、各Ｒ'は、Ｈ、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、Ｃ３～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、または任意選択で置換されたアリール、アルキルアリール、ピペラジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、ＮＨ（Ｃ１～Ｃ４アルキル）、およびＮ（Ｃ１～Ｃ４アルキル）２からなる群より独立して選択され、ここで、任意選択で置換された基は、Ｃ１～Ｃ６アルキルまたはＣ２～Ｃ７アシルから選択される；またはＲ３およびＲ４は、それらが結合しているＣ原子と一緒になって、４員、５員、６員、７員または８員のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルを形成し、これらの基は、ＯＨ、アミノ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、アリール、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、およびヘテロシクロアルキル、またはＲ３およびＲ４が一緒になって－Ｏ－Ｃ１－Ｃ２メチレン－Ｏ－基を形成するように連結している；または、Ｒ４およびＲ５は、それらが結合しているＣ原子と一緒になって、４員、５員、６員、７員、または８員のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルを形成し、これらの基は、ＯＨ、アミノ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、アリール、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、およびヘテロシクロアルキル、またはＲ４およびＲ５が一緒になって－Ｏ－Ｃ１－２メチレン－Ｏ－基を形成するように連結しているもの；Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０およびＲ１１の各々は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、ＯＨ、ＯＣＨ３、ＯＣＨ（ＣＨ３）２、ＯＣＨ２ＣＨ（ＣＨ３）２、ＯＣ（ＣＨ３）３、Ｏ（Ｃ１～Ｃ６アルキル）、ＯＣＦ３、ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＨ、Ｏ（Ｃ１～Ｃ６アルキル）ＯＨ、Ｏ（Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル）、Ｏ（ＣＯ）Ｒ'、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＣＦ３、ＣＮ、ＮＯ２、ＮＨ２、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群より独立して選択されＣ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、ＣＯ２Ｒ'、Ｃ（Ｏ）Ｒ'、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）２、ＮＨ（Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル）、ＮＨＣ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、ＣＯＮＲ'２、ＮＣ（Ｏ）Ｒ'、ＮＳ（Ｏ）ｎＲ'、Ｓ（Ｏ）ｎＮＲ'２、Ｓ（Ｏ）ｎＲ'、Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ'）２、Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、およびＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）；ここで、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、およびＲ１１に存在する場合、各Ｒ'は、Ｈ、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、Ｃ３～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、アリール、アルキルアリール、ピペラジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ、ＮＨ（Ｃ１～Ｃ４アルキル）、およびＮ（Ｃ１～Ｃ４アルキル）２からなる群より独立して選択される；またはＲ７およびＲ８は、それらが結合しているＮまたはＣ原子と一緒になって、４員、５員、６員、７員または８員のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、この基は、ＯＨ、アミノ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、アリール、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、およびヘテロシクロアルキル、またはＲ７とＲ８が一緒になって－Ｏ－Ｃ１－２メチレン－Ｏ－基を形成するように連結している基または、Ｒ８およびＲ９は、それらが結合しているＮまたはＣ原子と一緒になって、４員、５員、６員、７員または８員のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、この基は、ＯＨ、アミノ、ハロ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、アリール、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、およびヘテロシクロアルキル、またはＲ８およびＲ９が一緒になって－Ｏ－Ｃ１－２メチレン－Ｏ－基を形成するように連結している基であって各ｎは、独立して、０、１、または２であり、ただし、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、およびＲ１１は、すべてＨではなく、および、ただし、次の化合物、またはその薬学的に許容

される塩は除外される：

【化６３】

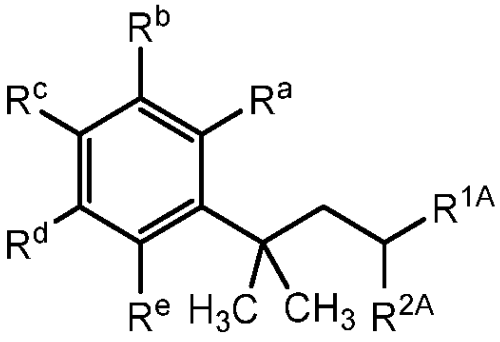


；および

【０２３６】

本明細書に提供されるのは、実施形態Ｂであり、それを必要とする対象に、式ＩＡの化合物からなる群から選択される治療有効量の化合物を投与することを含む、ドライ型加齢黄斑変性症（ドライ型ＡＭＤ）を治療する方法である：

【化６４】



Formula IA

またはその薬学的に許容される塩：ここで：Ｒａ、Ｒｂ、Ｒｃ、ＲｄおよびＲｅの各々は、独立して、Ｈ、ヒドロキシル、Ｃｌ、Ｆ、メチル、－ＯＣＨ３、－ＯＣ（ＣＨ３）３、Ｏ－ＣＨ（ＣＨ３）２、ＣＦ３、ＳＯ２ＣＨ３、およびモルホリノからなる群より選択され；Ｒ１Ａは、水素、アルキル、フェニル、または－ＣＨ＝Ｃ（ＣＨ３）２からなる群より選択され；そしてＲ２Ａは、任意選択で置換された環状アミノ基である。

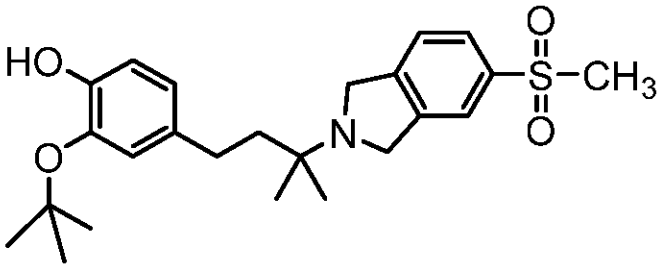
【０２３７】

実施形態Ｃにおいて、化合物が式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩である、実施形態Ａに記載の方法。

【０２３８】

実施形態Ｄでは、実施形態ＡからＣのいずれか１つに記載の方法であって、化合物は

【化６５】



またはその薬学的に許容される塩である。

【０２３９】

実施形態Ｅでは、薬学的に受容可能な塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩からなる群から選択される。

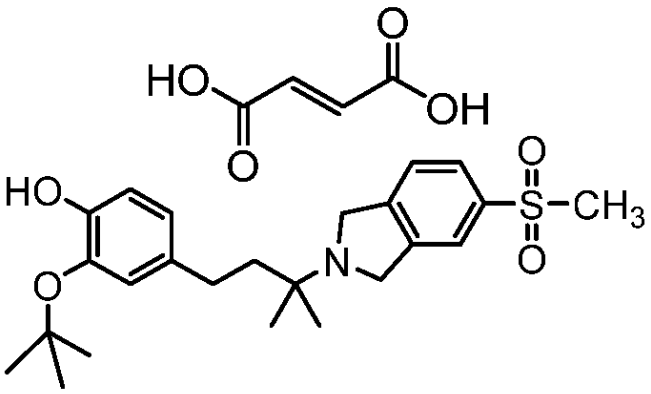
【０２４０】

実施形態Ｆにおいて、薬学的に許容される塩がフマル酸塩である、実施形態ＡからＥのいずれか一項に記載の方法。

【０２４１】

実施形態Ｇでは、実施形態ＡからＦのいずれか１つに記載の方法であって、化合物は

【化６６】



【０２４２】

実施形態Ｈにおいて、化合物が式ＩＡの化合物またはその薬学的に許容される塩である、実施形態Ｂの方法。

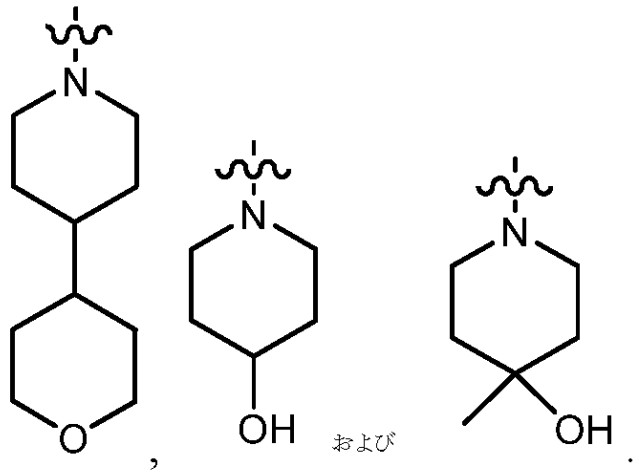
【０２４３】

実施形態Ｉでは、実施形態Ａ、またはＨのいずれか１つに記載の方法であって、R^{2A}、任意選択で置換されたピペリジニルである、方法。

【０２４４】

実施形態Ｊにおいて、実施形態Ａ、Ｈ、またはＩのいずれか１つに記載の方法であって、R^{2A}ｓは、以下からなる群より選択される。

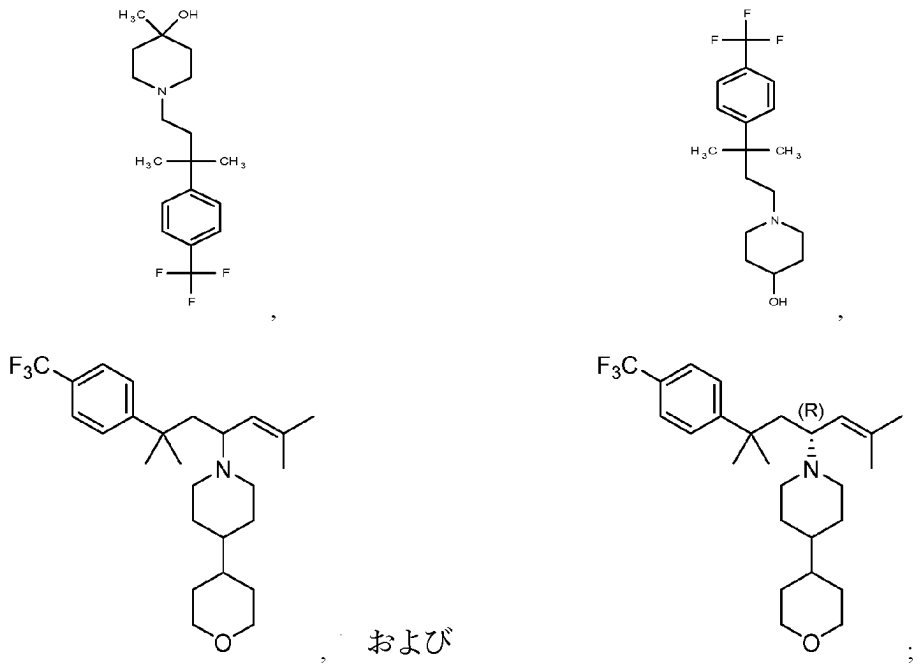
【化６７】



【０２４５】

実施形態Ｋにおいて、実施形態Ａ、Ｈ、Ｉ、またはＪのいずれか１つに記載の方法であって、化合物は、以下からなる群より選択される、方法。

【化６８】

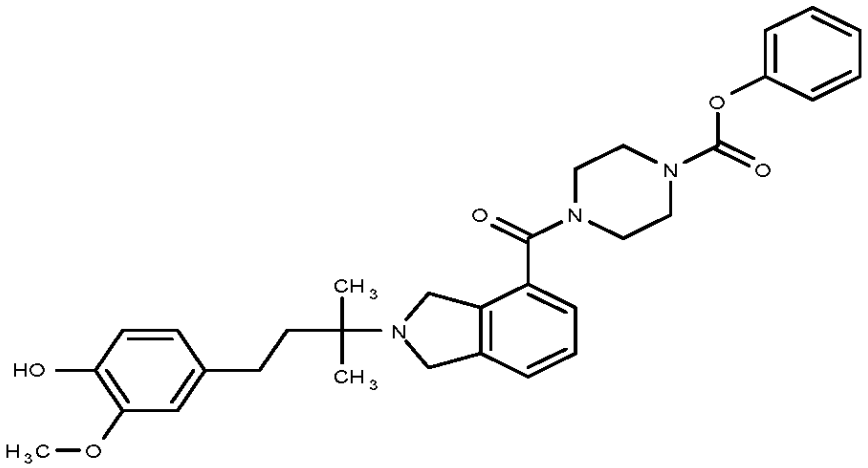


またはその薬学的に許容される塩である。

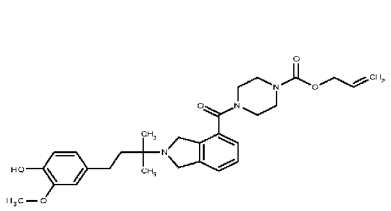
【０２４６】

本明細書において提供されるのは、実施形態Ｌであり、神経疾患を処置する方法であって、それを必要とする被験体に、治療有効量の化合物を投与することを含み、該化合物は、以下からなる群より選択される：

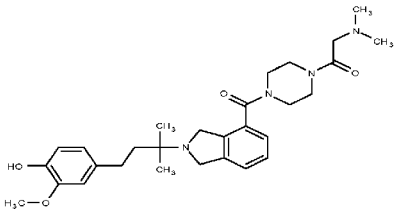
【化６９】



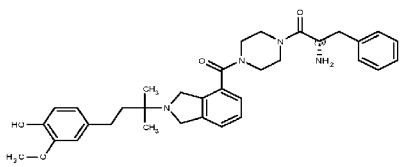
,



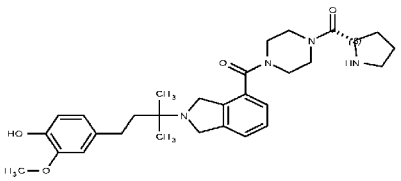
,



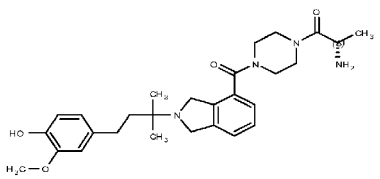
,

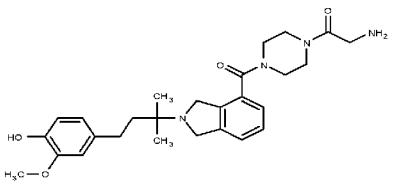


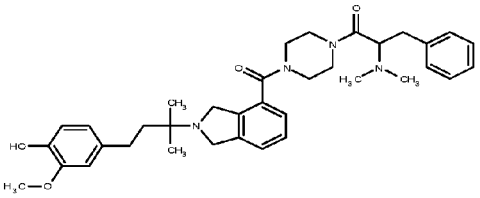
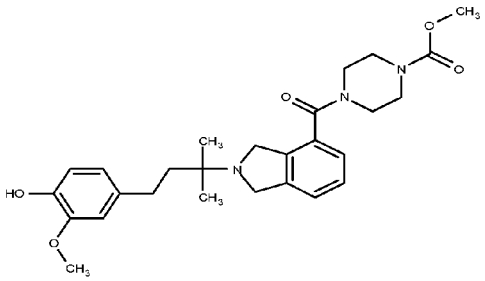
,

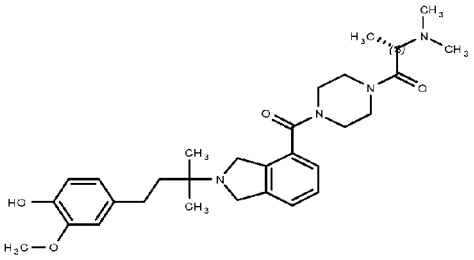
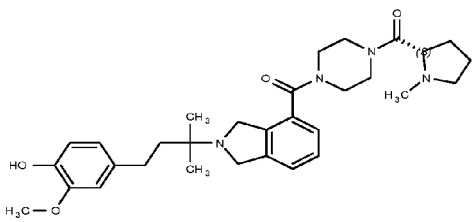


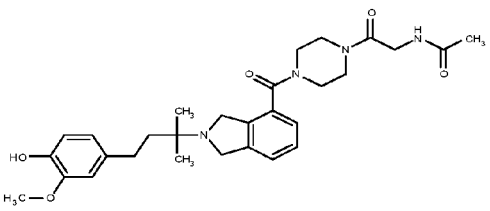
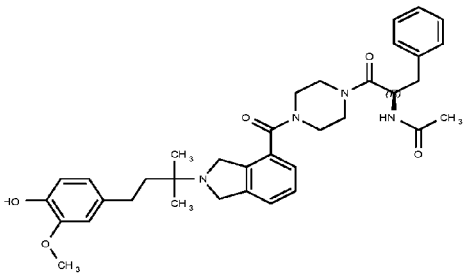
,

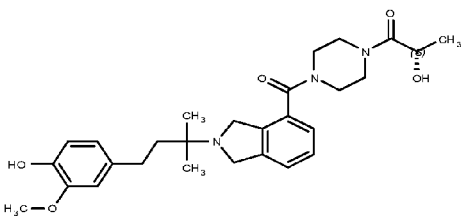
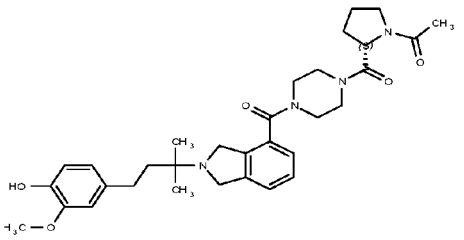


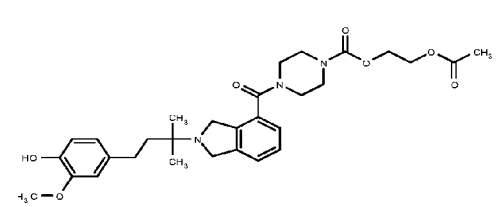
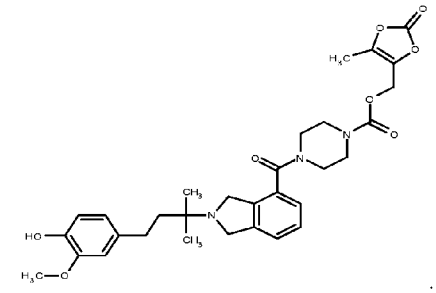



,

,


;

,


,

,


,

,


,

.

および

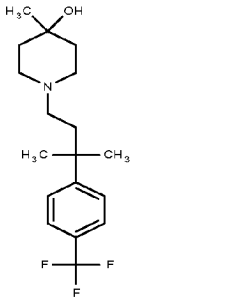
【０２４７】

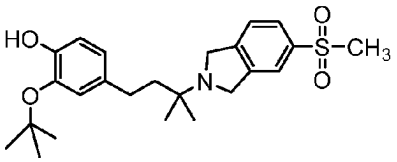
実施形態Ｍでは、それを必要とする被験体に、実施形態Ａ～Ｌのいずれか１項に記載の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の治療有効量を投与することを含む、神経疾患を処置する方法である。

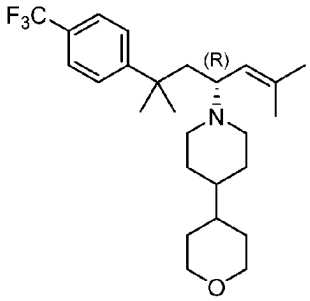
【０２４８】

本明細書において提供されるのは、実施形態Ｎであり、それを必要とする被験体に、治療有効量の、以下からなる群より選択される化合物を含む医薬組成物を投与することを含む、神経疾患を処置する方法である：

【化７０】


,


,および


;

またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤。

【０２４９】

実施形態Ｏでは、実施形態Ｎに記載の方法であって、薬学的に許容される塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、ビ酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩からなる群から選択される。

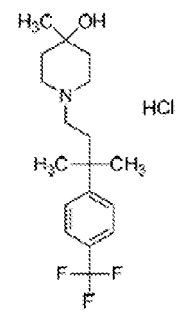
【０２５０】

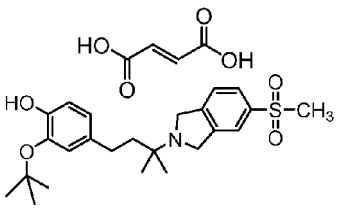
実施形態Ｐにおいて、薬学的に許容される塩がフマル酸塩である、実施形態Ｎに記載の方法。

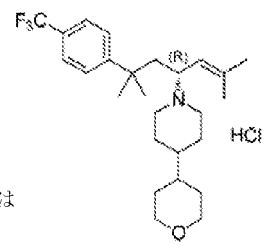
【０２５１】

実施形態Ｑでは、実施形態Ｐの方法であって、化合物は

【化７１】


,または


,または

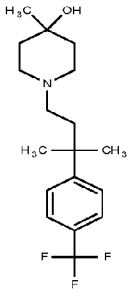
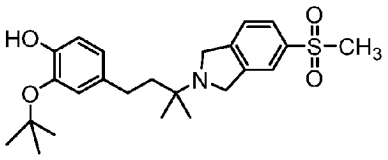
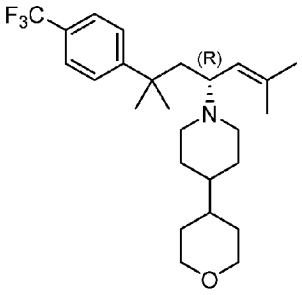

a

薬学的に許容されるその塩。

【０２５２】

本明細書に提供されるのは、神経疾患の治療薬の製造において、実施形態Ｒ、

【化７２】

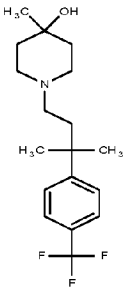
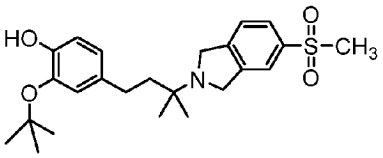
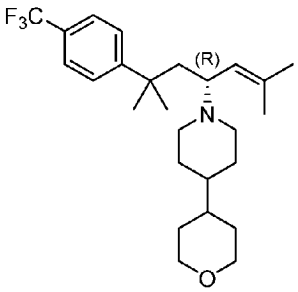

,

,および

,

またはその薬学的に許容される塩から選択される化合物の使用である。

【０２５３】

本明細書に提供されるのは、神経疾患用医薬品の製造において、実施形態Ｓ、

【化７３】


,

,および


またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤から選択される化合物を含む組成物の使用である。

【０２５４】

実施形態Ｔでは、実施形態ＲまたはＳのいずれかに記載の化合物または組成物の使用であって、化合物がその薬学的に許容される塩である。

【０２５５】

実施形態Ｕでは、実施形態Ｒ～Ｔのいずれか１つの使用であって、薬学的に許容される塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、

酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩からなる群から選択される。

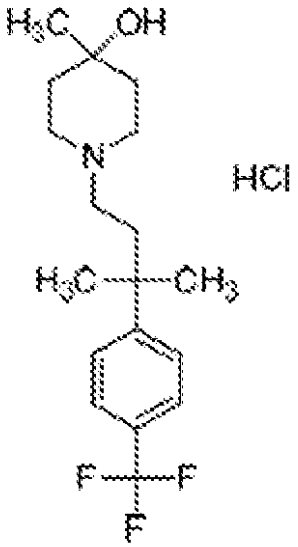
【０２５６】

実施形態Ｖにおいて、薬学的に許容される塩がフマル酸塩である、実施形態Ｕの使用。

【０２５７】

実施形態Ｗでは、実施形態ＲまたはＳのいずれかの使用であって、化合物が

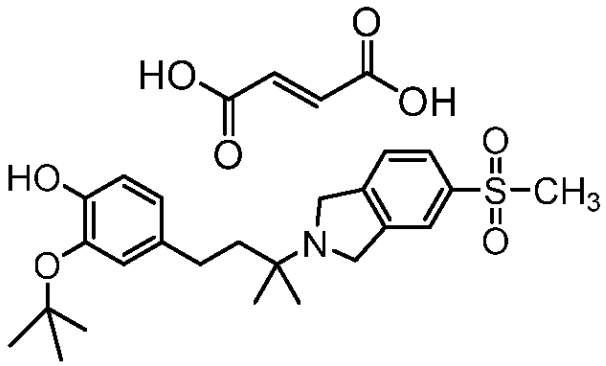
【化７４】



【０２５８】

実施形態Ｘでは、実施形態ＲまたはＳのいずれかの使用であって、化合物が

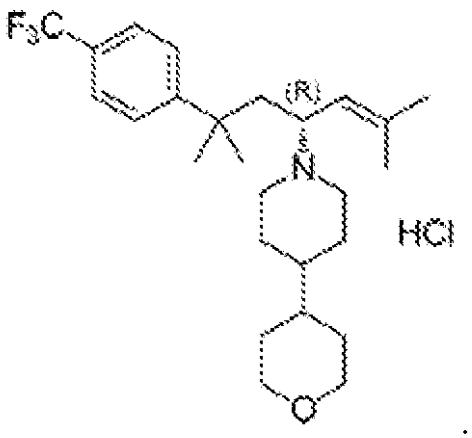
【化７５】



【０２５９】

実施形態Ｙでは、実施形態ＲまたはＳのいずれかの使用であって、化合物が

【化７６】



。

【０２６０】

実施形態Ｚにおいて、神経学的疾患が、加齢に伴う記憶障害（ＡＡＭＩ）、加齢に伴う認知機能低下（ＡＲＣＤ）、興奮性シヌクレイン症から選択される、実施形態ＡからＹのいずれか一項に記載の方法、アルツハイマー病（ＡＤ）、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）認知症、常染色体優性パーキンソン病、化学療法誘発性神経障害（ＣＩＰＮ）、認知障害なし（ＣＩＮＤ）、認知症、クロイツフェルト・ヤコブ病（ＣＪＤ）、レビー小体型認知症（ＤＬＢ）としても知られるびまん性レビー小体病（ＤＬＢＤ）、レビー小体の存在を特徴とする疾患または状態、ダウン症候群、ジスキネジア、てんかん、前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）、ＨＩＶ関連神経認知障害（ＨＡＮＤ）、ＨＩＶ認知症、ハンチントン病、偶発性ＬＢＤ、遺伝性ＬＢＤ、レビー小体型嚥下障害、軽度認知障害（ＭＣＩ）、多発性硬化症、多系統萎縮症（ＭＳＡ）、神経障害（末梢神経障害、糖尿病性神経障害、網膜神経障害を含むが、これらに限定されない）、乏突起小脳萎縮症、パーキンソン病（ＰＤ）、前臨床アルツハイマー病（ＰＣＡＤ）、精神疾患（統合失調症を含むが、これらに限定されない、双極性障害、うつ病、躁病、不安障害、心的外傷後ストレス障害、せん妄、摂食障害、自閉症、レム睡眠行動障害、幻覚、注意欠陥多動性障害、精神病を含む、および精神病）、純粋自律神経不全、発作、シャイ・ドレーガー症候群、線条体変性症、シヌクレイン病、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）、アルツハイマー病とパーキンソン病の合併および／またはＭＳＡ、血管性痴呆、α－シヌクレインの異常発現、安定性、活性および／または細胞処理に関連する疾患、障害または状態、レビー小体の存在を特徴とする疾患、障害または状態、およびそれらの組み合わせ。

【０２６１】

実施形態ＡＡにおいて、神経疾患の処置のための医薬の製造における、実施形態Ａ～Ｚのいずれか１つに記載の化合物または組成物の使用。

【０２６２】

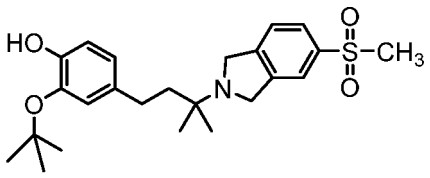
実施形態ＢＢにおいて、化合物が経口投与される、実施形態Ａ～ＡＡの使用。

【実施例１】

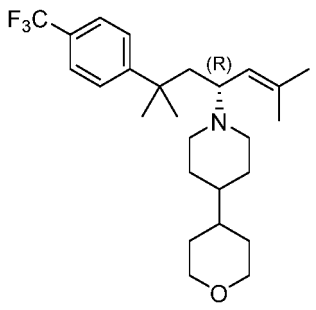
【０２６３】

本明細書に記載される任意の実施形態による化合物は、例えば、ＷＯ２０１３／０２９０５７、ＷＯ２０１５／１１６９２３およびＷＯ２０１８／２１３２８１に概説される一般的方法および具体的方法によって調製され得、これらの各々は、参照によりその全体が組み込まれ、前記方法は、本開示のさらなる態様を構成する。実施例を通して、以下のシグマ２受容体モジュレーターを使用した：

【化７７】



（化合物 A）



（化合物 B）

。

実施例１：α－シヌクレインオリゴマーの置換

実験デザイン：

【０２６４】

ラット神経細胞培養を、担体（α－シヌクレインオリゴマー（α－ｓｙｎＯｓ）を含まないαシードコントロール（７．１ｎＭ））または合成α－ｓｙｎＯｓで２４時間処理した。培養液を、神経突起マーカーである微小管関連タンパク質２（ＭＡＰ２；緑）と、α－シヌクレイン、オリゴマー特異的抗体（ＡＳＹＯ５抗体、Ａｇｒｉｓｅｒａ；赤）を用いてα－ｓｙｎＯｓについて免疫染色した。

【０２６５】

分析と結果

化合物Ａおよび化合物Ｂは、神経シナプスのａ－ｓｙｎＯ結合を阻害し、ａ－ｓｙｎＯによる輸送障害を濃度依存的に救済する。α－ｓｙｎＯを添加しない未処理の担体対照培養は、α－ｓｙｎＯ免疫反応性を欠く（図１Ａ）。１μＭのα－ｓｙｎＯで処理した神経細胞は、化合物Ａ（１０μＭ）の非存在下（図１Ｂ）ではなく存在下（図１Ｃ）で、神経突起に沿ってａ－ｓｙｎＯの点状結合を示す。化合物Ｂ（図１Ｄ）および化合物Ａ（図ＩＥ）は、濃度依存的に神経シナプスへのａ－ｓｙｎＯ結合をブロックし、濃度依存的にａ－ｓｙｎＯ誘導性の輸送障害を濃度依存的に救済する。α－ｓｙｎＯｓ（最終濃度１．０μＭ）は、未処理の担体対照（正方形）と比較して、小胞輸送において有意な欠損を引き起こした（黒丸）。化合物ＢはＥｍａｘ＝９２％、ＥＣ５０＝０．３１μＭを示し（図１Ｆ）、化合物ＡはＥｍａｘ＝８７％、ＥＣ５０＝６５０ｎＭを示し（図１Ｇ）、濃度依存的にこのα－ｓｙｎＯ欠損を改善した。図１Ｄ，１Ｅ，１Ｆ，１Ｇ：＊ｐ〈０．０５、＊＊ｐ〈０．０１、＊＊＊ｐ〈０．０１、＊＊＊ｐ〈０．００１、薬物濃度対コントロールの一元配置分散分析とダネットの事後検定。

【実施例２】

【０２６６】

実験デザイン：

化合物ＡとＢはパーキンソン病の動物モデルにおいて有効性を示す。その例としては、α－シヌクレインの過剰発現モデルや、脳全体にα－シヌクレインが伝播することを模倣したモデルがある。このような過剰発現モデルのひとつに、ラットＡＡＶ１／２Ａ５３Ｔ－α－シヌクレインモデルがある（Ｋｏｐｒｉｃｈ，Ｊ．Ｂ．，Ｊｏｈｎｓｔｏｎ，Ｔ．Ｈ．，Ｈｕｏｔ，Ｐ．，Ｒｅｙｅｓ，Ｍ．Ｇ．，Ｅｓｐｉｎｏｓａ，Ｍ．，Ｂｒｏｔｃｈｉｅ，Ｊ．Ｍ．．、"ＰｒｏｇｒｅｓｓｉｖｅｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎｏｒｅｎｄｏｇｅｎｏｕｓｃｏｍｐｅｎｓａｔｉｏｎｉｎａｎａｎｉｍａｌｍｏｄｅｌｏｆＰａｒｋｉｎｓｏｎ'ｓｄｉｓｅａｓｅｐｒｏｄｕｃｅｄｂｙｄｅｃｒｅａｓｉｎｇｄｏｓｅｓｏｆａｌｐｈａ－ｓｙｎｕｃｌｅｉｎ，"ＰＬｏＳＯｎｅ，６：１－９（２０１１），ｗｈｉｃｈｉｓｈｅｒｅｂｙｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｅｄｂｙｒｅｆｅｒｅｎｃｅｉｎｉ

ｔｓｅｎｔｉｒｅｔｙ）、α－シヌクレイン過剰発現の誘導は、黒質ドーパミン作動性細胞の喪失、ドーパミントランスポーターレベルの低下、ドーパミンレベルの低下および運動障害を伴う。別の例では、あらかじめ形成されたα－シヌクレインのフィブリルを脳内に注入することで、パーキンソン病病態の脳内伝播をモデル化している（Ｄｕｆｆｙ，Ｍ．Ｆ．，Ｃｏｌｌｉｅｒ，Ｔ．Ｊ．，Ｐａｔｔｅｒｓｏｎ，Ｊ．Ｒ．，Ｋｅｍｐ，Ｃ．Ｊ．，ＦｉｓｃｈｅｒＤ．Ｌ．，Ｓｔｏｌｌ，Ａ．Ｃ．，Ｓｏｒｔｗｅｌｌ，Ｃ．Ｅ．，"Ｑｕａｌｉｔｙｏｖｅｒｑｕａｎｔｉｔｙ：特発性パーキンソン病モデルへのαシヌクレイン前形成フィブリル誘発シヌクレインパチー使用の利点」ＦｒｏｎｔＮｅｕｒｏｓｃｉ，１２：１－１０（２０１８）およびＰａｔｔｅｒｓｏｎ，Ｊ．Ｒ．，、Ｄｕｆｆｙ，Ｍ．Ｆ．、Ｋｅｍｐ，Ｃ．Ｊ．、Ｈｏｗｅ，Ｊ．Ｗ．、Ｃｏｌｌｉｅｒ，Ｔ．Ｊ．、Ｓｔｏｌｌ，Ａ．Ｃ．、Ｍｉｌｌｅｒ，Ｋ．Ｍ．、Ｐａｔｅｌ，Ｐ．、Ｌｅｖｉｎｅ，Ｎ．、Ｍｏｏｒｅ，Ｄ．Ｊ．、Ｌｕｋ，Ｋ．Ｃ．、Ｆｌｅｍｉｎｇ，Ｓ．Ｍ．、Ｋａｎａａｎ，Ｎ．Ｍ．、Ｐａｕｍｉｅｒ，Ｋ．Ｌ、ＥｌＡｇｎａｆ，Ｏ．Ｍ．Ａ．，Ｓｏｒｔｗｅｌｌ，Ｃ．Ｅ．，"Ｔｉｍｅｃｏｕｒｓｅａｎｄｍａｇｎｉｔｕｄｅｏｆａｌｐｈａ－ｓｙｎｕｃｌｅｉｎｉｎｃｌｕｓｉｏｎｆｏｒｍａｔｉｏｎａｎｄｎｉｇｒｏｓｔｒｉａｔａｌｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎｉｎｔｈｅｒａｔｅｍｏｄｅｌｏｆｓｙｎｕｃｌｅｉｎｏｐａｔｈｙｔｒｉｇｇｅｒｅｄｂｙｉｎｔｒａｓｔｒｉａｔａｌａｌｐｈａ－ｓｙｎｕｃｌｅｉｎｐｒｅｆｏｒｍｅｄｆｉｂｒｉｌｓ，"ＮｅｕｒｏｂｉｏｌＤｉｓ，１３０（２０１９），これらは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。予備形成α－シヌクレイン線維の注射を用いたモデルは、α－シヌクレインオリゴマー濃度の増加、ｐＳｅｒ１２９レベルの増加、および注射部位から外側に伝播する様式での線条体ドーパミンおよびドーパミントランスポーター発現の減少など、特発性パーキンソン病のいくつかの側面を再現する。

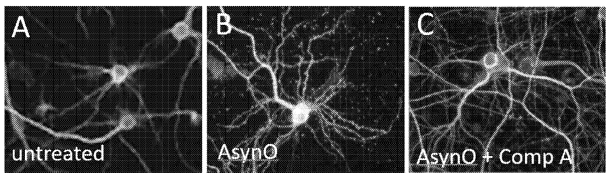
【０２６７】

結果

治療パーキンソン病の両モデルの動物に化合物Ａまたは化合物Ｂのいずれかを投与すると、パーキンソン病に特徴的な障害の一部または全部が軽減され、および／またはそのような障害が脳全体に伝播するのが遅くなる。

【図面】

【図１Ａ－Ｃ】



未処理　Asyn O　Asyn O ＋ 化合物A

FIG. 1A　FIG. 1B　FIG. 1C

【図１Ｄ】

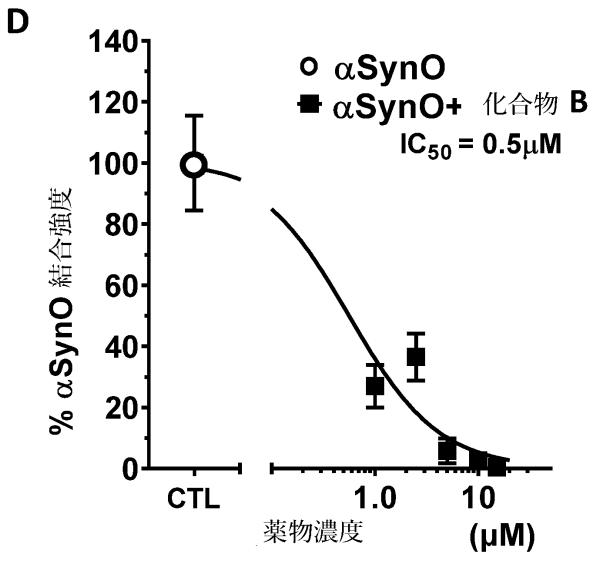


FIG. 1D

【図１Ｅ】

E

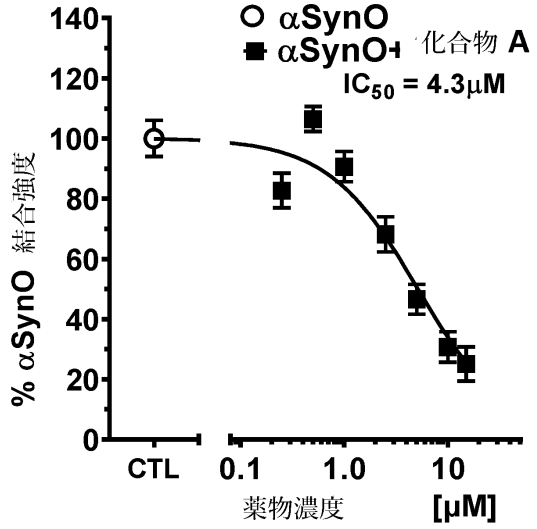


FIG. 1E

【図１Ｆ】

F

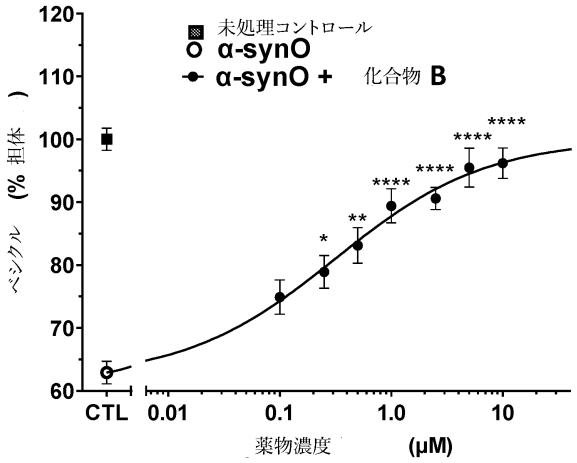


FIG. 1F

【図１Ｇ】

G

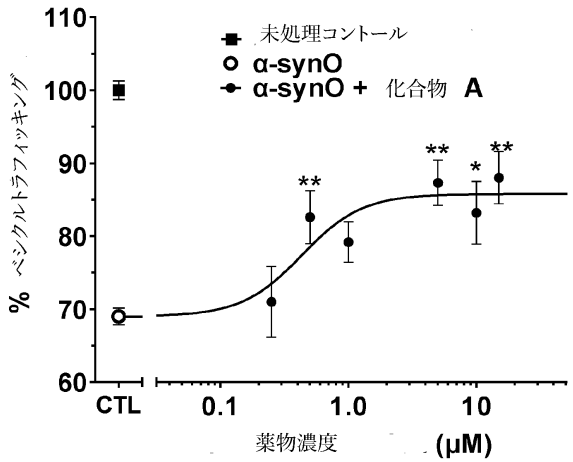


FIG. 1G

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/20687

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - C07D 471/18; C07D 487/10; G01N 33/50 (2022.01)
CPC - A61P 25/00; A61P 25/02; A61P 25/16; A61P 25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2020/0299234 A1 (COGNITION THERAPEUTICS INC) 24 September 2020 (24.09.2020), especially: abstract; para [0011]; para [0127] Example 1.	1-2
A	PubChem-SID-285282520, Modify Date: 15 January 2016 (15.01.2016), pg 2, figure, this is a purchasable chemical.	1-2
A	CN 110283082 A (JIANGSU BIOMEDICAL CO LTD) 27 September 2019 (27.09.2019), especially: original document, para [0023], scheme, product of step 2.	1-2
A	US 2020/0338045 A1 (COGNITION THERAPEUTICS INC) 29 October 2020 (29.10.2020), entire document.	1-2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"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)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"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
"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
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 June 2022	JUL 26 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/20687

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
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:

3. ☒ Claims Nos.: 5-6, 9-10, 12, 20-21 and 25-27
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ 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 claims Nos.:

4. ☒ 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 claims Nos.:
1-2

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ 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.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/20687

--BOX III - LACK OF UNITY--

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-4, 7-8, 11, 13-19 and 22-24 directed to a method of treating a neurologic disease, comprising administering to a subject in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound selected from the group consisting of: A. a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and with the proviso that the compounds listed at the end of section A, or pharmaceutically acceptable salts thereof are excluded; or B. a compound of Formula IA or pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of Formula I will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein R1 and R2 are H; R3, R4, R5 and R6 are H; R7 is C1 alkyl; and R8, R9, R10 and R11 are H; with the proviso that R7, R8, R9, R10, and R11 are not all H. It is believed that claims 1-2 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1. Applicant is invited to elect additional compounds of Formula I, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein R1 and R2 are H; R3, R4, R5 and R6 are H; R7, R9, R10 and R11 are H; R8 is C1 alkyl; with the proviso that R7, R8, R9, R10, and R11 are not all H (i.e. claims 1-2).

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula I, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a method of treating a neurologic disease, comprising administering to a subject in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound selected from the group consisting of: A. a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and with the proviso that the compounds listed at the end of section A, or pharmaceutically acceptable salts thereof are excluded; or B. a compound of Formula IA or pharmaceutically acceptable salt thereof.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by US 2020/0299234 A1 to Cognition Therapeutics Inc (hereinafter 'Cognition').

Cognition teaches a method of treating a neurologic disease (abstract, The present disclosure relates to novel compounds, pharmaceutical compositions containing the compounds and methods of using the compounds and pharmaceutical compositions for treating neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease; see also instant specification para [0008] In some embodiments, the neurologic disease is... Alzheimer's disease (AD)), comprising administering to a subject in need thereof, a therapeutically effective amount (para [0011] Some embodiments describe a method of treating mild cognitive impairment in Alzheimer's disease in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to any embodiment described herein) of a compound consisting of: B. a compound of Formula IA wherein Ra, Rb, Rd and Re are H; Rc is CF3; R1A is hydrogen; R2A is a substituted cyclic amino group (para [0127] Example 1).

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Note reg. item 4: Claims 5-6, 9-10, 12, 20-21 and 25-27 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

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

シドニー ストリート
(72)発明者 ハンビー、メアリー
アメリカ合衆国、１５２０３ ペンシルバニア州、ピッツバーグ、２４０３ シドニー ストリート、スイート ２６１
(72)発明者 イゾ、ニコラス
アメリカ合衆国、１５２１７ ペンシルバニア州、ピッツバーグ、６３４９ カートン ストリート
(72)発明者 ルック、ゲイリー シー.
アメリカ合衆国、９５０５１ カリフォルニア州、サンタクララ、２５７６ アメジスト ドライブ
(72)発明者 リシュトン、ギルバート エム.
アメリカ合衆国、９００４９ カリフォルニア州、ロサンゼルス、４０１ サウス バーリントン アベニュー、ナンバー１２４

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 BC10 BC21 GA02 GA07 GA13 GA14 GA16 MA01
MA04 MA52 NA14 ZA15 ZA16