

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-504861

(P2015-504861A)

(43) 公表日 平成27年2月16日(2015.2.16)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
C07D 401/04 (2006.01)	C 07 D 401/04	C S P	4 C 06 3
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1	4 C 08 6
A61P 25/00 (2006.01)	A 61 P 25/00		
A61P 25/18 (2006.01)	A 61 P 25/18		
A61P 25/28 (2006.01)	A 61 P 25/28		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 93 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-546185 (P2014-546185)	(71) 出願人	514145811 ユニバーシティ オブ フロリダ リサーチ ファウンデーション アメリカ合衆国, フロリダ州 32611-5575, ゲインズビル, ピー. オー. ボックス 115575
(86) (22) 出願日	平成24年12月11日 (2012.12.11)	(74) 代理人	100114775 弁理士 高岡 亮一
(85) 翻訳文提出日	平成26年8月5日 (2014.8.5)	(74) 代理人	100121511 弁理士 小田 直
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/068943	(74) 代理人	100191086 弁理士 高橋 香元
(87) 國際公開番号	W02013/090260		
(87) 國際公開日	平成25年6月20日 (2013.6.20)		
(31) 優先権主張番号	61/569,539		
(32) 優先日	平成23年12月12日 (2011.12.12)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ニコチン性受容体標的化合物および組成物

(57) 【要約】

本発明は、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、薬物依存、および中毒などの神経系疾患または障害を含む様々な幅広い病態の治療または予防に有益である、新規アナバセイン系化合物の設計および合成、ならびにそれらの組成物、キット、および方法に関する。また、本発明は、それを必要と同定される対象の非神経系疾患または障害（炎症および癌など）を治療または予防するための新規アナバセイン系化合物、それらの組成物、キット、および方法をも提供する。本発明の特定のエナンチオマー化合物は、4-2nAChRと比べ7nAChRに対して増大した選択性を示した。本発明の他のエナンチオマー化合物は、7nAChRと比べ4-2nAChRに対して増大した選択性を示した。

【選択図】図1

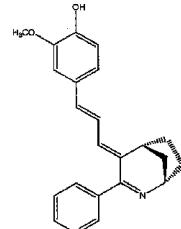


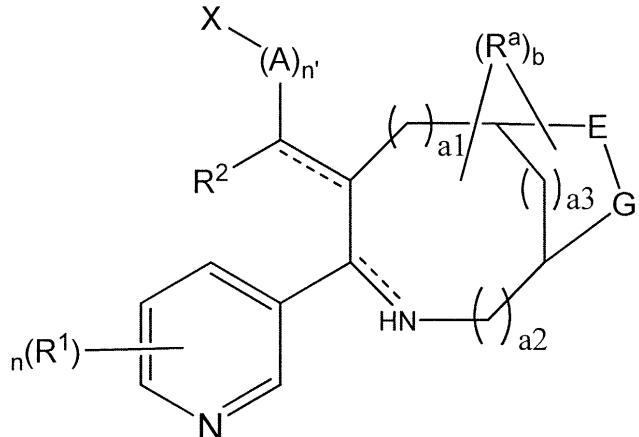
Figure 1. 3-(4-Hydroxy-3-methoxycinnamylidene)-4(R),6(S)-ethyleneanabasine

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

の化合物であって、

式中、

【化 2】

20

が、独立して単結合または二重結合を表し；

R^1 が、発生時に独立して、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アリール-O-、アリール、または5~6員のヘテロアリールであり；または2つの R^1 基が、付着した結合と共に、5~8員環を形成し；

n が、0、1、2、3、または4であり；

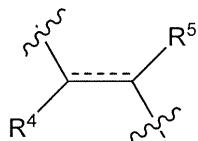
各 a_1 、 a_2 、および a_3 が、0または1であり、 a_1 、 a_2 、および a_3 の内の2つが0であり、それ以外が1であり；

R^2 が、水素、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル、または(C₁ - C₃)アルコキシであり；

E および G が、それぞれ独立して、何もない状態か、またはヘテロ(C₀ - C₃)アルキル-、(C₁ - C₃)アルキレン、または(C₂ - C₃)アルケニレンであり、 E および G が、同時に何もない状態とすることできず；

A が結合または

【化 3】



30

であり；

n' が、0、1、または2であり；

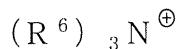
R^4 および R^5 が、発生時に独立して、水素、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル、または(C₁ - C₃)アルコキシであり；

X が、アリールまたはヘテロアリールであって、前記アリールおよび前記ヘテロアリールが、任意に、1~5つの R^3 基および/または1つの R^c 基により置換され；

R^3 が、発生時に独立して、水素、ハロゲン、(C₁ - C₃)アルキル-C(O)O-、(C₁ - C₃)アルキル-C(O)-、(C₁ - C₃)アルキル-C(O)N(R⁶)₂-、N(R⁶)₂-、(R⁶)₂NC(O)-、(R⁶)₂N(C₁ - C₅)アルコキシ、

40

【化4】



(C₁ - C₅)アルコキシ、ヒドロキシリ、シアノ、それらの糖部もしくは誘導体、1つ以上の同一もしくは異なるハロゲン基もしくはチオ基により任意に置換される(C₁ - C₃)アルキル、または1つ以上の同一もしくは異なるハロゲン基もしくはヒドロキシリ基により任意に置換される(C₁ - C₃)アルキルであり；

R⁶が、発生時に独立して、水素、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル、または(C₁ - C₃)アルコキシであり；

R^aが、発生時に独立して、水素、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アリール、またはアリール-O-であり；

R^cが、水素、(C₁ - C₅)アルコキシ、または(C₁ - C₅)アルキルであり、前記(C₁ - C₅)アルコキシおよび前記(C₁ - C₅)アルキルが、ヒドロキシリ、(C₁ - C₃)アルコキシ、ハロゲン、およびチオからなる群から選択される1つ以上の同一もしくは異なる置換基により任意に置換され；かつ

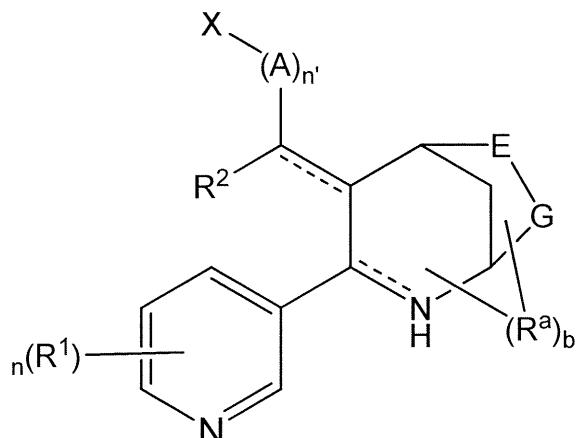
bが、0、1、2、3、または4である。

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、クラスレート、多形体、ステレオアイソマー、エナンチオマー、またはその組み合わせ。

【請求項2】

前記化合物が、式(I A)

【化5】



式(I A)

であって、

式中、

【化6】

が、独立して、単結合または二重結合を表し；

R¹が、発生時に独立して、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アリール-O-、アリール、または5~6員のヘテロアリールであり、または2つのR¹基が、付着した結合と共に、5~8員環を形成し；

nが、0、1、2、3、または4であり；

R²が、水素、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル、または(C₁ - C₃)アルコキシであり；

EおよびGが、それぞれ独立して、何もない状態、-ヘテロ(C₀ - C₃)アルキル-、(C₁ - C₃)アルキレン、(C₂ - C₃)アルケニレンであり、EおよびGが、同時

10

20

30

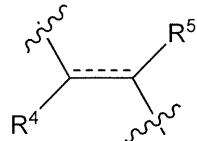
40

50

に何もない状態とすることができます；

A が、結合または

【化 7】



であり；

n' が、0 または 1 であり；

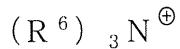
10

R⁴ および R⁵ が、発生時にそれぞれ独立して、水素、(C₁ - C₃) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃) アルキル、または(C₁ - C₃) アルコキシであり；

X が、アリールまたはヘテロアリールであって、前記アリールおよび前記ヘテロアリールが、任意に、1 ~ 5 つの R³ 基および / または 1 つの R^c 基により置換され；

R³ が、発生時にそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、(C₁ - C₃) アルキル - C(O)O-、(C₁ - C₃) アルキル - C(O)N(R⁶)、N(R⁶)₂-、(R⁶)₂NC(O)-、(R⁶)₂NC₁ - C₅) アルコキシ、

【化 8】



20

((C₁ - C₅) アルコキシ、ヒドロキシル、それらの糖部もしくは誘導体、1 つ以上の同一もしくは異なるハロゲン基もしくはチオ基により任意に置換される(C₁ - C₃) アルコキシ、または 1 つ以上の同一もしくは異なるハロゲン基もしくはヒドロキシル基により任意に置換される(C₁ - C₃) アルキルであり；かつ

R⁶ が、発生時にそれぞれ独立して、水素、(C₁ - C₃) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃) アルキル、または(C₁ - C₃) アルコキシであり；

R^a が、発生時にそれぞれ独立して、水素、(C₁ - C₃) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃) アルキル、(C₁ - C₃) アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アリール、またはアリール - O - であり；

R^c が、水素、または、ヒドロキシル、(C₁ - C₃) アルコキシ、ハロゲン、およびチオから選択される 1 つ以上の同一もしくは異なる置換基により任意に置換される(C₁ - C₅) アルキルであり；かつ

30

b が、0、1、2、3、または 4 である、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、クラスレート、多形体、ステレオアイソマー、エナンチオマー、またはその組み合わせ。

【請求項 3】

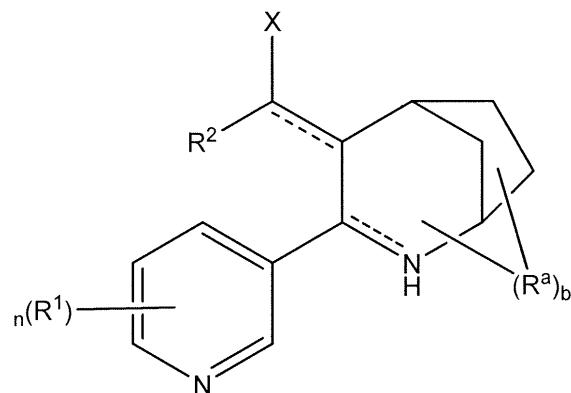
各 E および G が何もない状態か、(C₁ - C₃) アルキレン、または(C₂ - C₃) アルキレンであり、ただし、E および G が、同時に両方が何もない状態とすることができない、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

40

前記化合物が、式 (I I a)

【化9】



10

の化合物である、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

X が、1~5つの R^3 基により任意に置換されるアリール基である、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

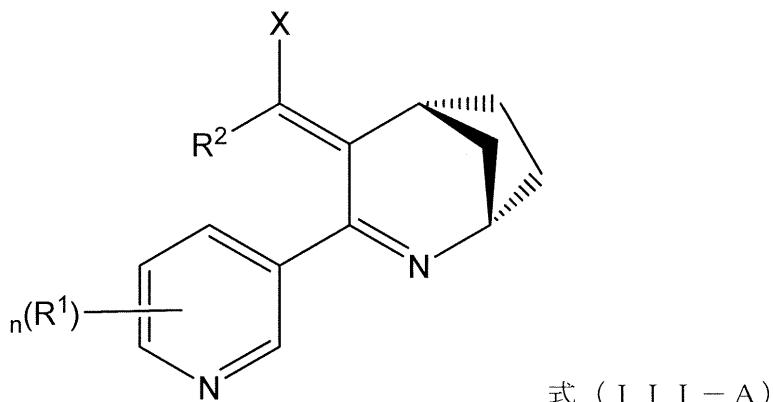
bが0である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

前記化合物が、式(I-II-A)

20

【化10】



30

の化合物である、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

X が、1つまたは2つの R^3 基により任意に置換されるアリール基である、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R^2 が水素であり、かつ X が、1つまたは2つの R^3 基により置換されるフェニル基である、請求項8に記載の化合物。

40

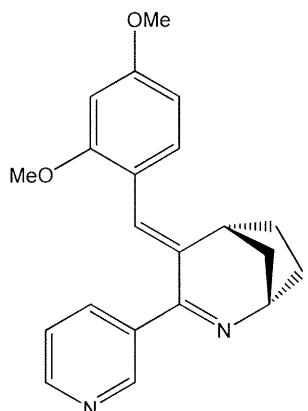
【請求項10】

n が0であり、かつ R^3 が、アミノ、(C_1-C_3)アルコキシまたはヒドロキシルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

前記化合物が、

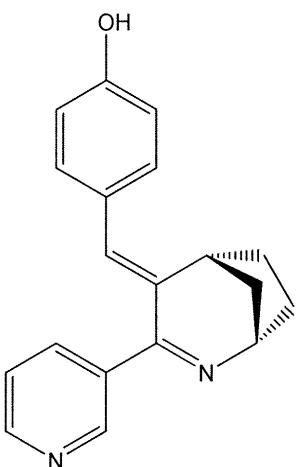
【化11】



10

(1S,5R,E)-4-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-3-(ピリジン-3-イル)-2-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン (“3-(DMXB)-4(R),6(S)-EA”)

【化12】

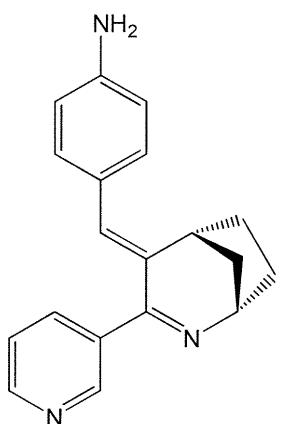


20

4-(E)-((1S,5R)-3-(ピリジン-3-イル)-2-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-en-4-イリデン)メチルフェノール (“3-(4OHB)-4(R),6(S)-EA”)

30

【化13】



40

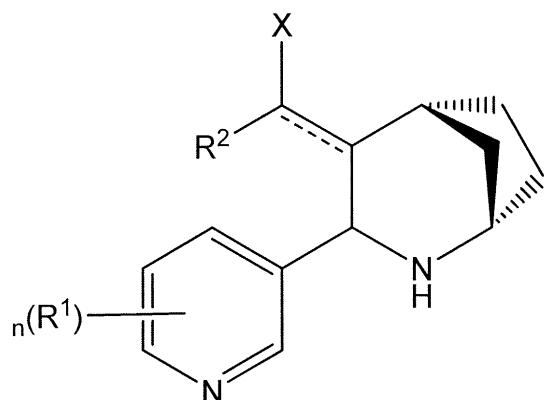
3-(4-アミノベンジリデン)-4(R),6(S)-エチレン-アナバセイン (“3-(4-アミノB)-4(R),6(S)-EA”)

である、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

前記化合物が、式(I-II-B)

【化14】



式 (III-B)

10

の化合物であって、

式中、

【化15】

が、単結合または二重結合を表す、

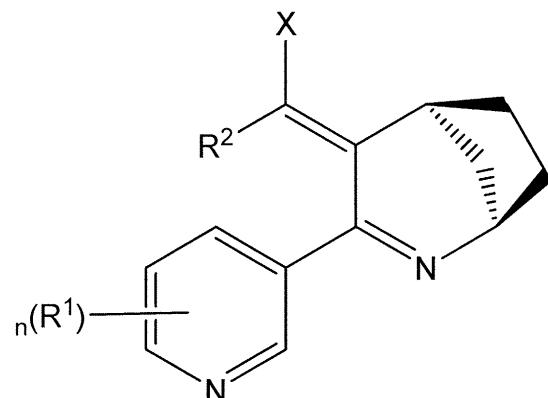
請求項6に記載の化合物。

【請求項13】

20

前記化合物が、式 (III-C)

【化16】



式 (III-C)

30

の化合物である、請求項6に記載の化合物。

【請求項14】

Xが、1つまたは2つのR^3基により任意に置換されるアリール基である、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

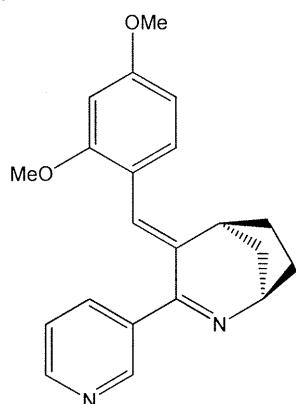
nが0であり、R^2が水素であり、かつXが、2つの(C1-C3)アルコキシ基により置換されるフェニル基である、請求項14に記載の化合物。

40

【請求項16】

前記化合物が、

【化17】



10

(1R, 5S, E)-4-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-3-(ピリジン-3-イル)-2-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン (“3-(DMXB)-4(S), 6(R)-EA”)

である、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

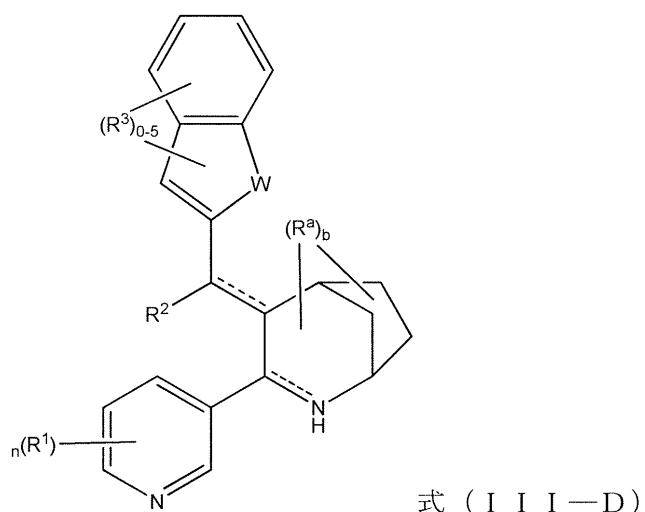
Xが、任意に置換されるヘテロアリール基である、請求項4に記載の化合物。

【請求項18】

前記化合物が、式(I I I - D)

20

【化18】



30

の化合物であって、

式中、

Wが、OまたはSであり、かつ

【化19】

40

が、独立して、単結合または二重結合を表す、
請求項4に記載の化合物。

【請求項19】

bが0であり、かつR²がHである、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

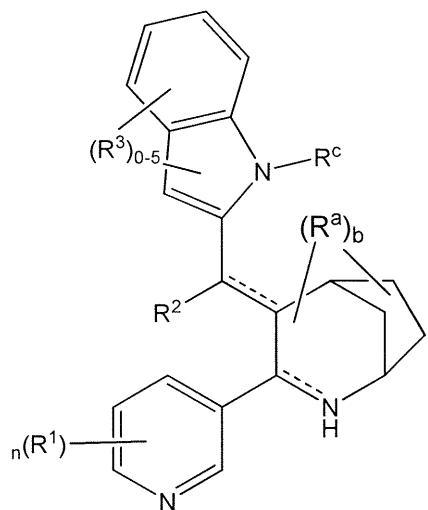
R³が、発生時にそれぞれ独立して、ヒドロキシリル、アリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、またはアルコキシである、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

前記化合物が、式(I I I - E)

50

【化20】



式 (I III - E)

10

20

30

40

の化合物であって、式中、

【化21】

が、独立して、単結合または二重結合を表し；

R^c が、水素、または、ヒドロキシリ、(C₁ - C₃)アルコキシ、およびハロゲンからなる群から選択される1つ以上の同一もしくは異なる置換基により任意に置換される(C₁ - C₅)アルキルであり；かつ

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 b 、および n が、請求項2に定義されている、請求項4に記載の化合物。

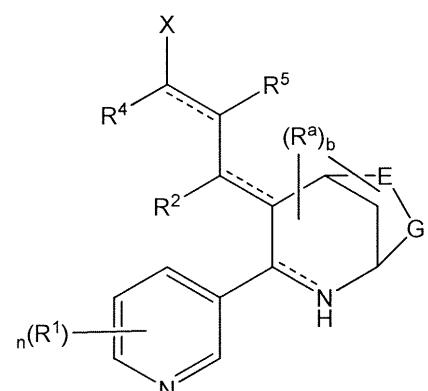
【請求項22】

X が、1~5つの R^3 基により置換されるアリールであり、1つの R^3 基が、その糖部または誘導体である、請求項3に記載の化合物。

【請求項23】

前記化合物が、式(I II b)

【化22】



式 (I II b)

の化合物であって、

式中、

【化23】

、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 E 、 G 、 X 、 n 、および b が、請求項2に定義される

、

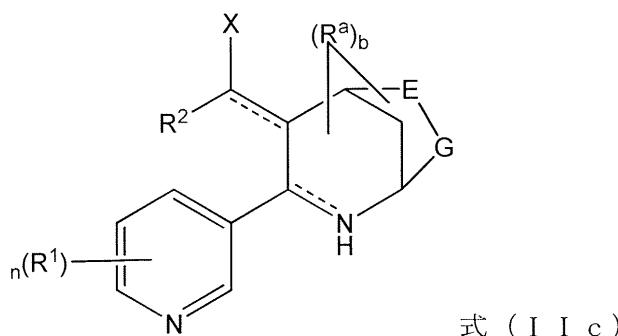
請求項2に記載の化合物。

50

【請求項 2 4】

前記化合物が、式 (I I c)

【化 2 4】



10

の化合物であって、

式中、

【化 2 5】

、 R^1 、 R^2 、 R^a 、 X 、 E 、 G 、 n 、 および b が、請求項 2 に定義される、
請求項 2 に記載の化合物。

20

【請求項 2 5】

X が、任意に置換されるアリールである、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

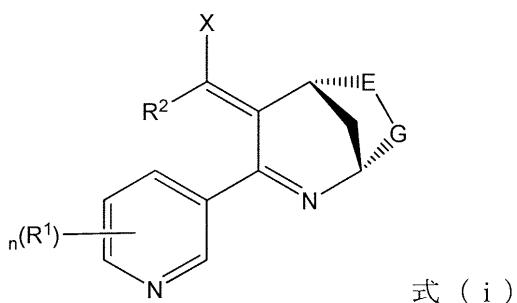
b が 0 であり、かつ E および G の内の 1 つが、何もない状態、(C_1 - C_3) アルキレン、または (C_2 - C_3) アルキニレンであり、もう一方が、ヘテロ (C_0 - C_3) アルキルである、請求項 2 5 に記載の化合物。

30

【請求項 2 7】

前記化合物が、式 (i)

【化 2 6】

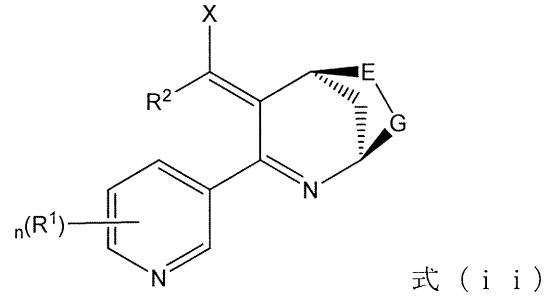


の化合物である、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

前記化合物が、式 (i i)

【化 2 7】



40

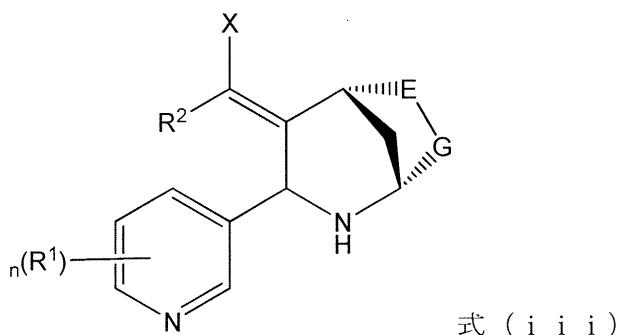
の化合物である、請求項 2 6 に記載の化合物。

50

【請求項 29】

前記化合物が、式 (i i i)

【化 28】



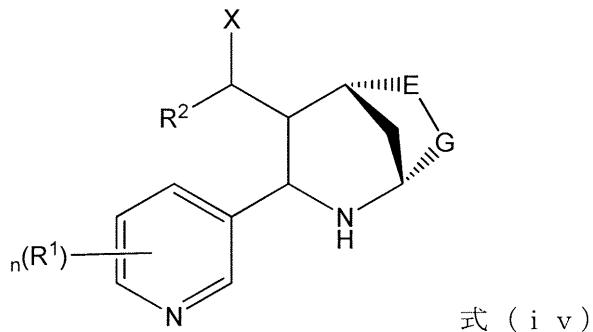
10

の化合物である、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 30】

前記化合物が、式 (i v)

【化 29】



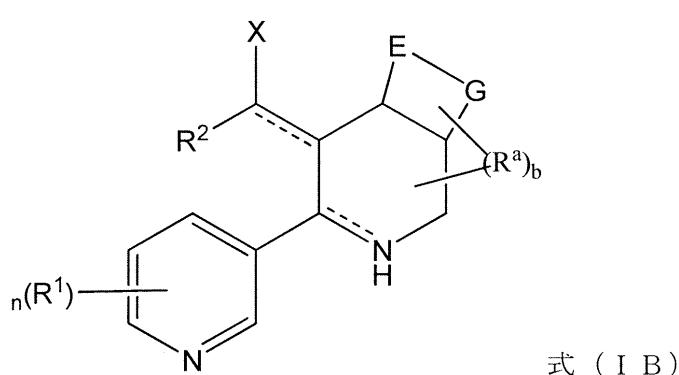
20

の化合物である、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 31】

前記化合物が、式 (I B)

【化 30】



30

の化合物であって、

式中、

【化 31】

、R¹、R²、R^a、E、G、X、n、およびbが、請求項 1 に定義される、
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 32】

E および G の内の 1 つが何もない状態であり、かつもう一方が、-CH₂- またはヘテ
ロ原子である、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

40

50

E および G の内の 1 つが、(C₁ - C₃) アルキレンまたは(C₂ - C₃) アルケニレンであり、かつもう一方が、ヘテロ(C₀ - C₃) アルキルである、請求項 3 1 に記載の化合物。

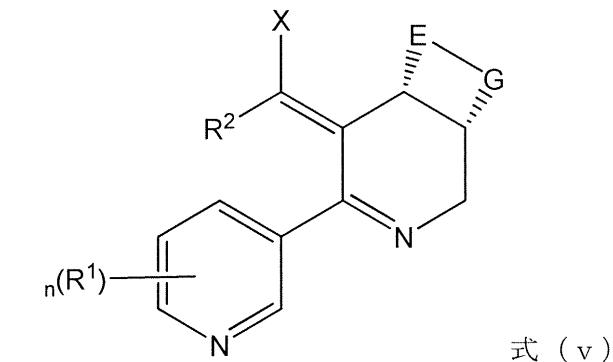
【請求項 3 4】

E および G の内の 1 つが、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-、および -CH₂-CH₂-CH₂- からなる群から選択され、かつもう一方が、ヘテロ原子または -Het-CH₂- である、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

前記化合物が、式 (v)

【化 3 2】



10

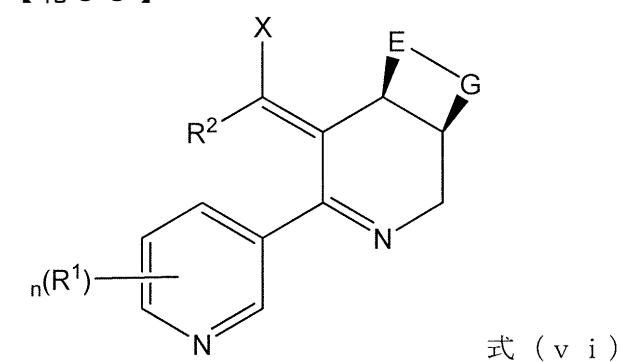
20

の化合物である、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

前記化合物が、式 (v i)

【化 3 3】



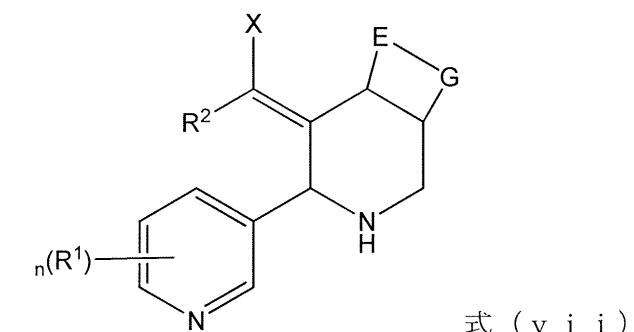
30

の化合物である、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

前記化合物が、式 (v i i)

【化 3 4】



40

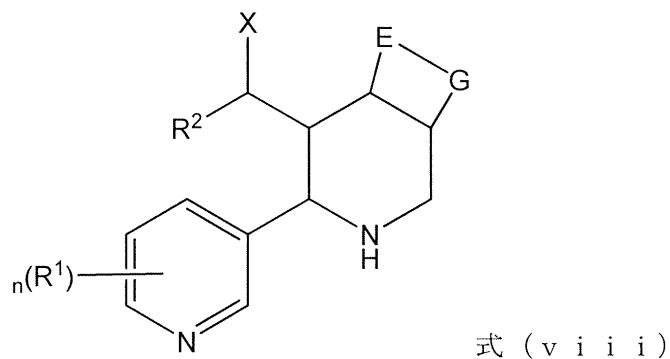
の化合物である、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 8】

前記化合物が、式 (v i i i)

50

【化35】



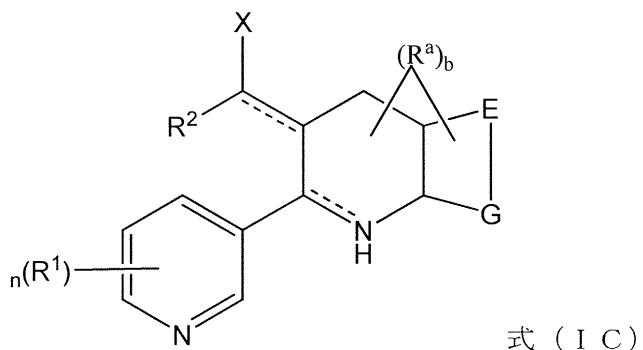
10

の化合物である、請求項31に記載の化合物。

【請求項39】

前記化合物が、式(I C)

【化36】



20

の化合物であって、

式中、

【化37】

30

、R¹、R²、R^a、E、G、X、n、およびbが、請求項1に定義される、
請求項1に記載の化合物。

【請求項40】

EおよびGの内の1つが何もない状態であり、かつもう一方がC₁-C₃アルキレンであり、かつもう一方が、ヘテロ(C₀-C₃)アルキルである、請求項39に記載の化合物。

【請求項41】

EおよびGの内の1つが、(C₁-C₃)アルキレンであり、かつもう一方が、ヘテロ(C₀-C₃)アルキルである、請求項39に記載の化合物。

【請求項42】

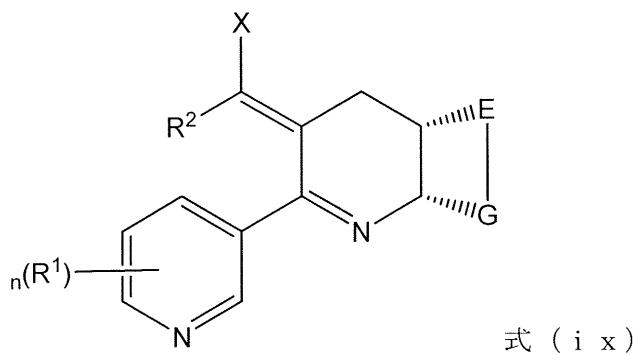
EおよびGの内の1つが、-C₁H₂-、-C₂H₂-C₁H₂-、および-C₁H₂-C₁H₂-の群から選択され、かつもう一方が、ヘテロ原子または-Het-C₁H₂-である、請求項41に記載の化合物。

【請求項43】

前記化合物が、式(i x)

40

【化38】



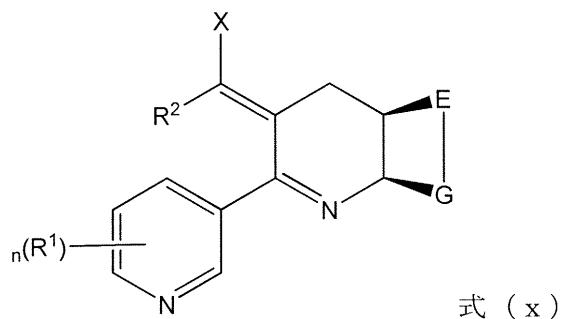
10

の化合物である、請求項39に記載の化合物。

【請求項44】

前記化合物が、式(x)

【化39】



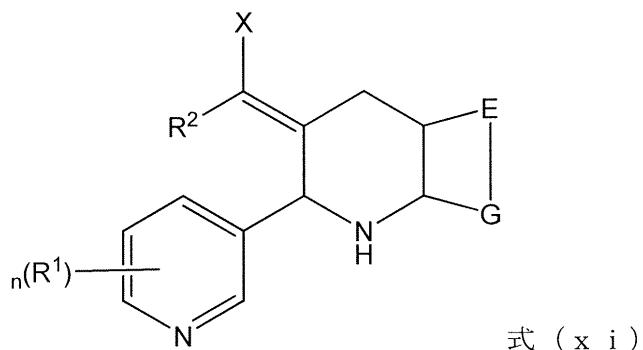
20

の化合物である、請求項39に記載の化合物。

【請求項45】

前記化合物が、式(x i)

【化40】



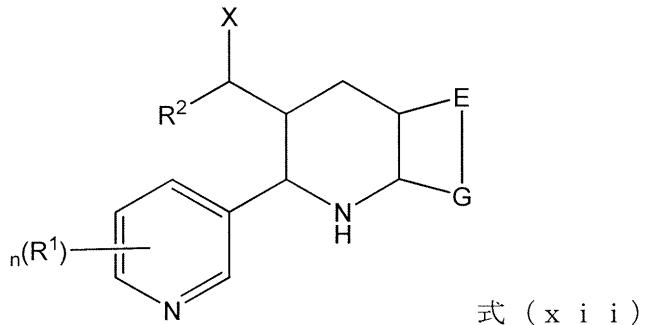
30

の化合物である、請求項39に記載の化合物。

【請求項46】

前記化合物が、式(x i i)

【化41】



40

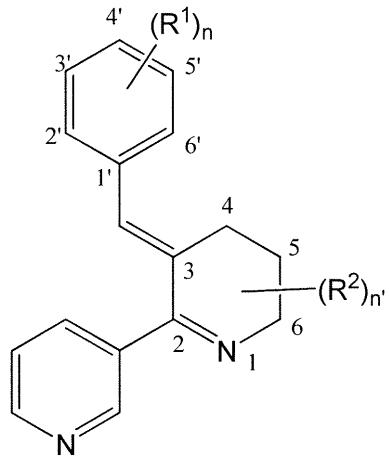
50

の化合物である、請求項 3 9 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

式 (I V)

【化 4 2】



10

20

30

40

の化合物であって、

式中、

n が、1、2、3、4、または5であり；

n' が、1、2、または3であり；

R^1 が、独立して、アミノ、 $C_1 - C_3$ アルキル、または $C_1 - C_3$ アルコキシであり；

R^2 が、独立して、 $C_1 - C_3$ アルキルであり、少なくとも1つの R^2 が、4、5、または6の位置で存在し；

ただし、 n が2であり、 R^1 が両方ともメトキシである場合、 n' が2である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、クラスレート、多形体、ステレオアイソマー、エナンチオマー、またはそれらの組み合わせ。

【請求項 4 8】

R^1 が、独立してアミノまたはメトキシであり、かつ n が1または2である、請求項4 7 に記載の化合物。

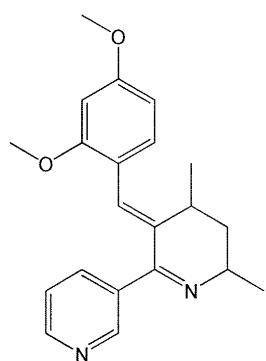
【請求項 4 9】

R^2 がメチルであり、かつ n' が1または2である、請求項4 7 に記載の化合物。

【請求項 5 0】

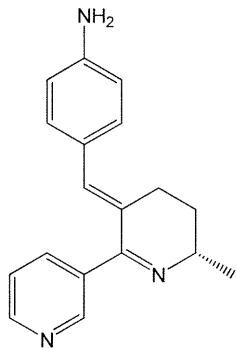
前記化合物が、

【化 4 3】



3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-6,6-ジメチルアナバセイン、または

【化44】



10

3 - (4 - アミノベンジリデン) - 6 (S) - メチル - アナバセイン (“ 3 - (4 アミノ B) - 6 (S) Me - A ”)

である、請求項 4 7 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

前記化合物が、7ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストまたはアンタゴニストである、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 2】

前記化合物が、4 2 ニコチン性アセチルコリン受容体と比較して 7ニコチン性アセチルコリン受容体に選択的に結合する、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 3】

前記化合物が、7ニコチン性アセチルコリン受容体と比較して 4 2 ニコチン性アセチルコリン受容体に選択的に結合する、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 4】

前記化合物が、7ニコチン性アセチルコリン受容体を選択的に活性化する、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 5】

前記化合物が、7ニコチン性アセチルコリン受容体を選択的に阻害する、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 6】

その必要のある対象の神経系疾患または障害を治療または予防する方法であって、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 5 7】

前記神経系疾患または障害が、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、薬物依存、および中毒から選択される、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記化合物が、式 (I I I - A) または式 (I V) の化合物である、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記化合物が、(1S, 5R, E) - 4 - (2, 4 - ジメトキシベンジリデン) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - アザビシクロ [3.2.1] オクト - 2 - エンまたは 3 - (4 - アミノベンジリデン) - 4 (R), 6 (S) - エチレン - アナバセインである、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

その必要のある対象の疾患または障害を治療または予防する方法であって、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を前記対象に投与することを含み、前記疾患または障害が、7ニコチン性アセチルコリン受容体活性に関連する、方法。

20

30

40

50

【請求項 6 1】

前記疾患または障害が、炎症または癌である、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

神経系疾患または障害の治療または予防のための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療上有効量および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 6 3】

前記化合物が、式 (I I I - A) または式 (I V) の化合物である、請求項 6 2 に記載の組成物。

【請求項 6 4】

神経系疾患または障害の治療または予防に使用するキットであって、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療上有効量およびそれらの使用のための指示書を含むキット。

【請求項 6 5】

細胞において 7 ニコチン性受容体を選択的に刺激する方法であって、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量と前記細胞を接触させることを含む方法。

【請求項 6 6】

細胞中において 7 ニコチン性受容体を選択的に阻害する方法であって、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量と前記細胞を接触させることを含む方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】****関連出願**

本願は、2011年12月12日に出願した米国仮特許出願第 6 1 / 5 6 9 , 5 3 9 号の利益を主張する。上述の出願の技術全体は、参照として本明細書に援用される。

【0 0 0 2】**連邦により後援された研究下で作製された発明に対する権利の声明**

本研究は、国立衛生研究所の N I M H 承認番号第 5 R O 1 M H 0 6 1 4 1 2 - 0 9 号および第 1 P 5 0 M H 0 8 6 3 8 3 号により一部が後援されている。政府は本発明に一定の権利を有する。

【背景技術】**【0 0 0 3】**

哺乳類の中枢神経系 (C N S) において、アセチルコリン受容体は、ムスカリン性 (m A C h R) およびニコチン性 (n A C h R) のサブタイプに分けることができる。これらのサブタイプは、キノコの毒素であるムスカリン、または植物のアルカロイドであるニコチンのいずれかにより刺激される特質に基づき区別される。ニコチン性受容体は、自律神経節、横紋筋、神経筋接合部、ならびに脳および脊髄のシナップスのコリン作用性の伝達に重要である。

【0 0 0 4】

数種類のニコチン性アセチルコリン受容体 (n A C h R) は、認識、気分および神経保護に関するなど、中枢神経系活性において役割を果たすことが知られている。知られている多様な種類のニコチンリガンドは、作用を受ける n A C h R のサブタイプに依存して、ニコチン調節機能に関する効果の異なる組み合わせを有すると考えられている。ニコチンリガンドの内あるものは全ての受容体に作用し、あるものはより選択的な作用を有する。神経系内では、非神経細胞は、ミクログリアおよびアストロサイトを含み、神経系の外側では、7 受容体を発現する非神経細胞は、マクロファージ、血管内皮および肺性上皮細胞を含む。また、いくつかの n A C h R は、非神経細胞または筋肉細胞中でも発現する。

【0 0 0 5】

知られているすべての哺乳類の n A C h R は、細胞膜中で五量体構造を形成する陽イオ

10

20

30

40

50

ン選択的リガンド開口型イオンチャネルである。この五量体の各サブユニットは、4つの膜貫通ドメインを含む。横紋筋で見いだされる5つのサブユニット(1、1、1、1、1)および12の神経nAChRサブユニット(2-10、2-4)を含む、少なくとも17の異なるnAChRサブユニット遺伝子が存在する。これらのチャネルは、異なる数のサブユニットの組み合わせから構成され得る。

【0006】

神経性nAChRは、ADおよび統合失調症を含むいくつかの疾患に関係があるとされてきた。最近まで、ニコチン性受容体(nAChR)と比較して脳に豊富に存在するため、ムスカリノン性神経アセチルコリン受容体(mAChR)に焦点を当てた神経変性疾患の研究が行われていた。しかしながら、アルツハイマー病患者の脳において、ムスカリノン性受容体よりもニコチン性受容体が多く損失することが発見され、同様に、ニコチニアゴニストが認識を増強することが明らかとなつたことから、nAChRへの関心が高まつた。このことは、ニコチンまたは3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-アナバセイン(DMXBA)(GTS-21)の処置を受けたヒトの記憶力および急速な情報処理能力の増強が観察されることにより支持される。2つの主要な脳のnAChRである4-2(「アルファ4ベータ2」)および7(「アルファ7」)は、注意力、学習および記憶などの認識過程に重要である。脳の7ニコチン性受容体は、アルツハイマー病において4-2nAChRと比較して不十分であり、また、非常に高いカルシウムイオン透過性を有するため、アルツハイマー病の治療に特に有望な治療上の標的とみなされている。シナプス伝達に直接関与することに加えて、特定のニコチン性受容体のサブタイプ、特に7は、非常に高いカルシウム透過性があるため、虚血または機械的外傷などのストレス状態下で神経の完全性を維持することにより神経を保護するカルシウム依存型細胞内シグナル伝達過程を刺激する。

10

20

30

40

50

【0007】

中枢コリン作用性神経は、アルツハイマー病(AD)および統合失調症を含む、多くの神経変性病態に関わるとされてきた。アルツハイマー病(AD)は、世界中で推定1500万人の人々が発症し、65歳超の認知症の人々の全体の約50~60%を占める。ADの特徴的な症状は、細胞外アミロイドのplaques、細胞内神経原線維変化、神経シナプスおよび錐体細胞の損失を含む。ADのコリン作用性機能不全は、ACh-合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)の活性の低減およびnAChRの機能損失に代表される。このコリン作用性機能の損失の原因は未だ知られていない。

【0008】

統合失調症では、反復性の刺激に対する応答を取り除くことに寄与する正常な脳の神経回路が破壊されている。この機能不全は、過負荷となる刺激を引き起こし、このことにより、妄想および幻覚の形態の環境的刺激の誤認、または環境刺激の遮断を引き起こし、統合失調型のふるまいの原因となる。

【0009】

たとえば、特定の3-アリーリデン-アナバセインといった小分子化合物は、神経変性疾患の治療において、特に、ニコチン性7受容体にいくつかの化合物を結合させるため、潜在的に使用するため調製してきた(国際特許公開公報第2004/019943号参照)。多くのアリーリデン-アナバセインは7受容体を選択的に活性化し、また、これらの化合物は、他のニコチン性受容体にも結合する。たとえば、これらのアリーリデン-アナバセインは、認識過程にも関与している脳の4-2サブタイプニコチン性受容体に対してもアンタゴニスト的作用を有し、他のニコチン性受容体のサブタイプにはより少ない程度に作用する。

【0010】

変性疾患におけるこれらの受容体の役割がより明確になるにつれて、高選択性7ニコチン性受容体アゴニストを開発することの重要性が増してきた。変性過程が認識過程および生理学的過程を顕著に阻害している認知機能障害(ADおよび統合失調症など)の治療に有益な新規化合物が特に必要とされている。

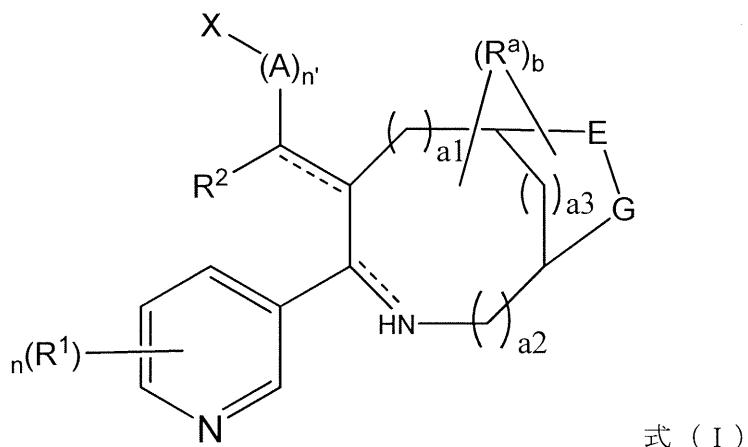
【0011】

したがって、他のnAChRに結合せず、かつ、それらの正常な機能を阻害しない選択的7アゴニストを開発する必要がある。このようなアゴニストは、他のニコチン性受容体サブタイプと相互作用することから起こる副作用をより少なくするものである。

【0012】

本発明の一態様は、式(I)

【化1】



の化合物であって、

式中、

【化2】

が、独立して、単結合または二重結合を表し；

R^1 が、発生時に独立して、($C_1 - C_3$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 - C_3$)アルキル、($C_1 - C_3$)アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アリール-O-、アリール、または5~6員環のヘテロアリールであり；または2つの R^1 基が、付着した結合と共に、5~8員環を形成し；

n が、0、1、2、3、または4であり；

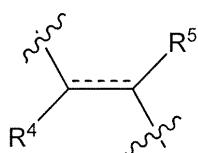
a_1 、 a_2 、および a_3 のそれぞれが、0または1であり、 a_1 、 a_2 、および a_3 の内の2つが0であり、それ以外が1であり；

R^2 が、水素、($C_1 - C_3$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 - C_3$)アルキル、または($C_1 - C_3$)アルコキシであり；

E および G が、それぞれ独立して、何もない状態、-ヘテロ($C_0 - C_3$)アルキル-、($C_1 - C_3$)アルキレン、または($C_2 - C_3$)アルケニレンであり、 E および G が、同時に両方何もない状態とすることができます；

A が、結合または

【化3】



であり；

n' が、0、1、または2であり；

R^4 および R^5 が、それぞれ発生時に独立して、水素、($C_1 - C_3$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 - C_3$)アルキル、または($C_1 - C_3$)アルコキシであり；

X が、アリールまたはヘテロアリールであって、このアリールおよびヘテロアリールが、5つの R^3 基および/または1つの R^4 基により任意に置換され；

10

20

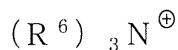
30

40

50

R^3 が、それぞれ発生時に独立して、水素、ハロゲン、(C₁ - C₃)アルキル - C(O)O-、(C₁ - C₃)アルキル - C(O)-、(C₁ - C₃)アルキル - C(O)N(R⁶)、N(R⁶)₂-、(R⁶)₂NC(O)-、(R⁶)₂N(C₁ - C₅)アルコキシ、

【化4】



(C₁ - C₅)アルコキシ、ヒドロキシル、シアノ、それらの糖部もしくは誘導体、1つ以上の同一もしくは異なるハロゲン基もしくはチオ基により任意に置換された(C₁ - C₃)アルコキシ、または1つ以上の同一もしくは異なるハロゲン基もしくはヒドロキシル基により任意に置換される(C₁ - C₃)アルキルであり；

R^6 が、それぞれ発生時に独立して、水素、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル、または(C₁ - C₃)アルコキシであり；

R^a が、それぞれ発生時に独立して、水素、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アリール、またはアリール-O-であり；

R^c が、水素、(C₁ - C₅)アルコキシ、または(C₁ - C₅)アルキルであり、この(C₁ - C₅)アルコキシおよび(C₁ - C₅)アルキルが、ヒドロキシル、(C₁ - C₃)アルコキシ、ハロゲン、およびチオの群から選択される1つ以上の同一もしくは異なる置換基により任意に置換され；および

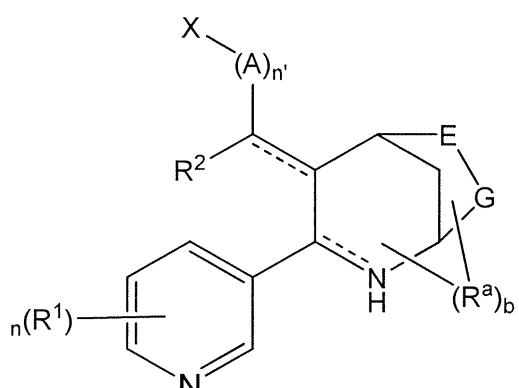
bが、0、1、2、3、または4である、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、クラスレート、多形体、ステレオアイソマー、エナンチオマー、またはそれらの組み合わせを提供する。

【0013】

1つの実施形態において、本発明は、式(I A)

【化5】



式 (I A)

の化合物であって、

式中、

【化6】

が、独立して、単結合または二重結合を表し；

R^1 が、発生時に独立して、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アリール-O-、アリール、または5~6員環のヘテロアリールであり；または2つのR¹基が、付着した結合と共に、5~8員環を形成し；

nが、0、1、2、3、または4であり；

R^2 が、水素、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル、または

10

20

30

40

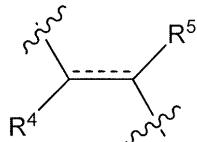
50

(C₁ - C₃) アルコキシであり；

E および G が、それぞれ独立して、何もない状態か、- ヘテロ (C₀ - C₃) アルキル - 、(C₁ - C₃) アルキレン、または (C₂ - C₃) アルケニレンであり、E および G が、同時に何もない状態とすることができます；

A が、結合または

【化 7】



10

であって；

n' が、0 または 1 であり；

R⁴ および R⁵ が、それぞれ発生時に独立して、水素、(C₁ - C₃) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₃) アルキル、または (C₁ - C₃) アルコキシであり；

X が、アリールまたはヘテロアリールであって、このアリールおよびヘテロアリールが、5 つの R³ 基および / または 1 つの R^c 基により任意に置換され；

R³ が、それぞれ発生時に独立して、水素、ハロゲン、(C₁ - C₃) アルキル - C (O) O - 、(C₁ - C₃) アルキル - C (O) N (R⁶) 、N (R⁶)₂ - 、(R⁶)₂ N C (O) - 、(R⁶)₂ N (C₁ - C₅) アルコキシ、

【化 8】

(R⁶)₃N[⊕]

(C₁ - C₅) アルコキシ、ヒドロキシル、それらの糖部もしくは誘導体、1 つ以上の同一もしくは異なるハロゲン基もしくはチオ基により任意に置換された (C₁ - C₃) アルコキシ、または 1 つ以上の同一もしくは異なるハロゲン基もしくはヒドロキシル基により任意に置換される (C₁ - C₃) アルキルであり；および

R⁶ が、それぞれ発生時に独立して、水素、(C₁ - C₃) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₃) アルキル、または (C₁ - C₃) アルコキシであり；

R^a が、それぞれ発生時に独立して、水素、(C₁ - C₃) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - C₃) アルキル、(C₁ - C₃) アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アリール、またはアリール - O - であり；

R^c が、水素、または、ヒドロキシル、(C₁ - C₃) アルコキシ、ハロゲン、およびチオからなる群から選択される 1 つ以上の同一または異なる置換基により任意に置換され；および

b が、0、1、2、3、または 4 である、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、クラスレート、多形体、ステレオアイソマー、エナンチオマーまたはそれらの組み合わせを提供する。

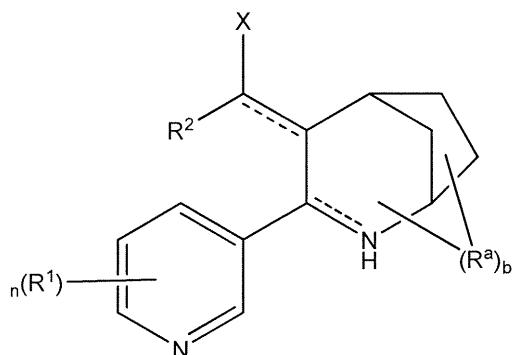
【0014】

1 つの実施形態において、本化合物は、式 (IIa)

20

30

【化9】



式 (I-I-a)

10

の化合物であって、

式中、

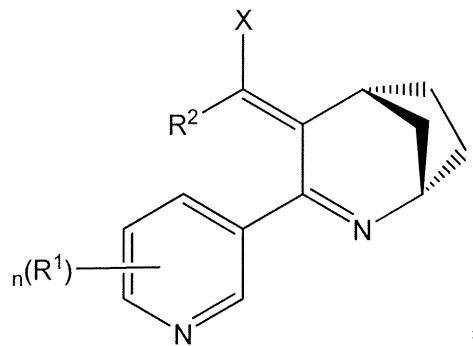
E および G のそれぞれが何もない状態か、(C₁ - C₃) アルキレン、または (C₂ - C₃) アルケニレンであり、かつ E および G の両方を同時に何もない状態とすることができず、他の全ての本明細書中の変形が、式 (I A) に定義されるものとする、化合物である。

【0015】

特定の実施形態において、本化合物は、式 (I I I - A)

20

【化10】



式 (I I I - A)

30

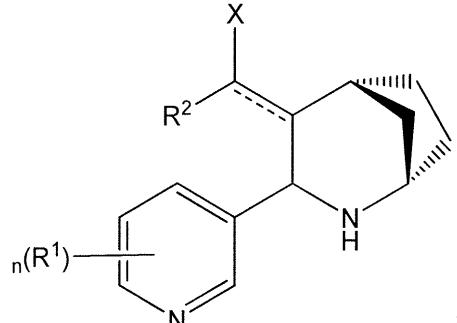
の化合物である。

【0016】

別の実施形態において、本化合物は、式 (I I I - B)

40

【化11】



式 (I I I - B)

の化合物であって、

式中、

【化12】

が、単結合または二重結合を表す、

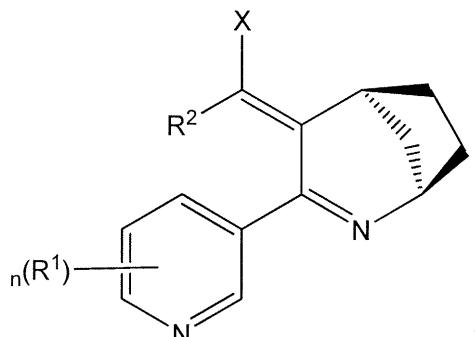
50

化合物である。

【0017】

さらなる別の実施形態において、本化合物は、式(III-C)

【化13】



式(III-C)

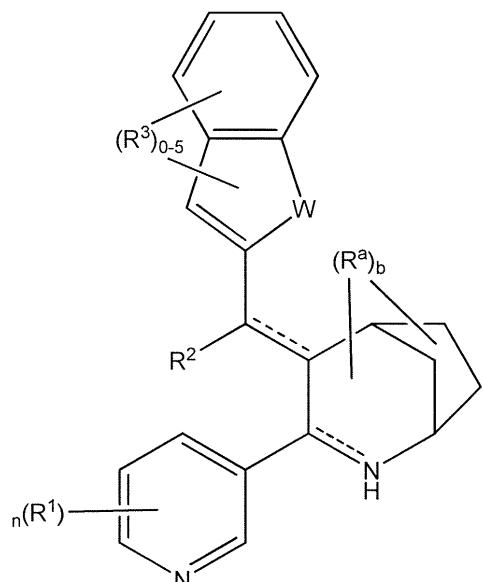
10

の化合物である。

【0018】

さらなる別の実施形態において、本化合物は、式(III-D)

【化14】



式(III-D)

20

30

の化合物であって、

式中、

Wが、OまたはSであり、かつ

【化15】

40

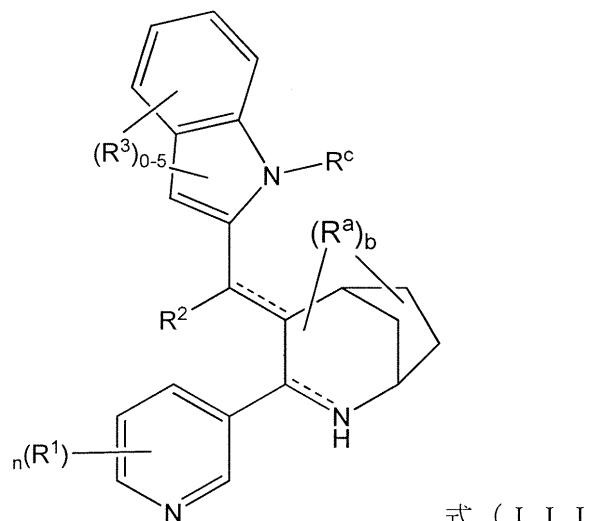
が、独立して単結合または二重結合を表す、

化合物である。

【0019】

特定の実施形態において、本化合物は、式(III-E)

【化16】



式 (I III-E)

10

20

の化合物であって、

【化17】

が、独立して単結合または二重結合を表し；

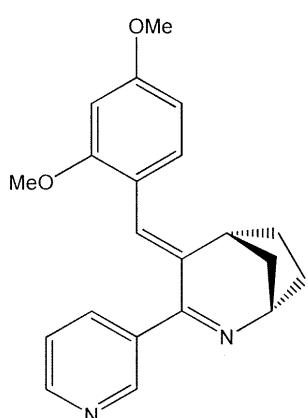
R^c が、水素、またはヒドロキシリ、(C₁ - C₃)アルコキシ、およびハロゲンの群から選択される1つ以上の同一もしくは異なる置換基により任意に置換される、(C₁ - C₅)アルキルであり；R¹、R²、R³、R^a、bおよびnが、式(I A)に定義されるものである、化合物である。

【0020】

本発明の特定の例示的な化合物は、例えば以下の、

【化18】

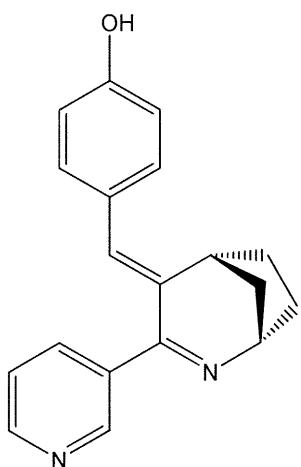
30



40

(1S, 5R, E)-4-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-3-(ピリジン-3-イル)-2-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン (“3-(DMXB)-4(R), 6(S)-EA”);

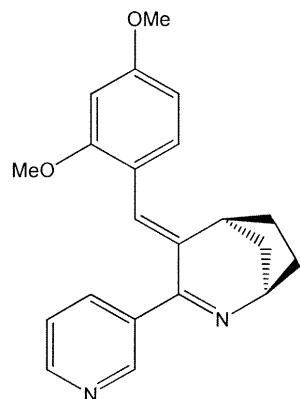
【化19】



10

4 - ((E) - ((1 S , 5 R) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン - 4 - イリデン) メチル) フェノール (“ 3 - (4 O H B) - 4 (R) , 6 (S) - E A ”) ;

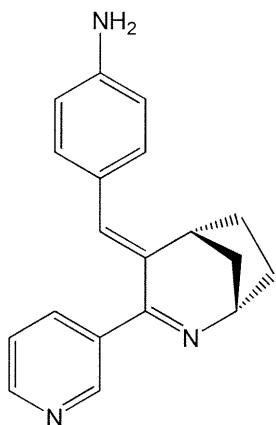
【化20】



20

(1 R , 5 S , E) - 4 - (2 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン (“ 3 - (D M X B) - 4 (S) , 6 (R) - E A ”) ; および

【化21】



30

3 - (4 - アミノベンジリデン) - 4 (R) , 6 (S) - エチレン - アナバセイン (“ 3 - (4 アミノ B) - 4 (R) , 6 (S) - E A ”)

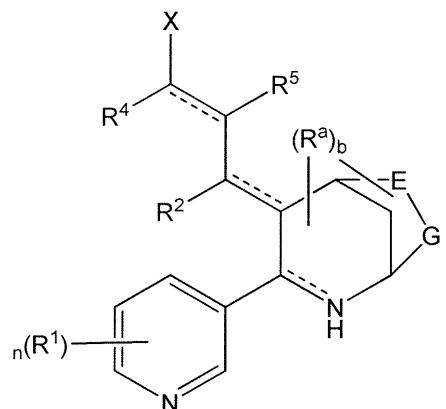
を含む。

【0021】

また、本発明は、式 (II b)

40

【化22】



10

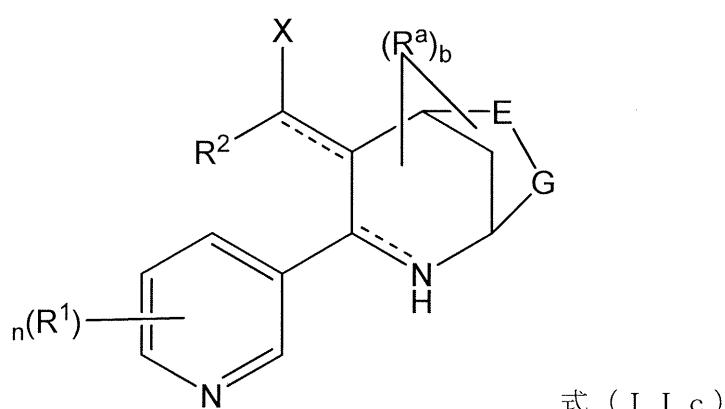
の化合物であって、式中、

式 (I-Ib) の全ての変形は、式 (IA) に定義されるものと同一である、化合物を提供する。

【0022】

本発明は、さらに、式 (I-Ic)

【化23】



20

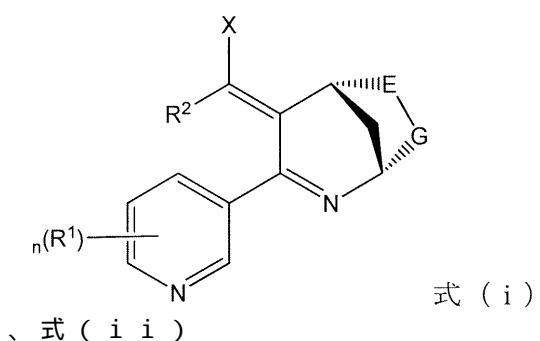
であって、式中、

式 (I-Ib) の全ての変形は、式 (IA) に定義されるものと同一である、化合物を提供する。

【0023】

本発明の特定の実施形態は、たとえば、式 (i)

【化24】

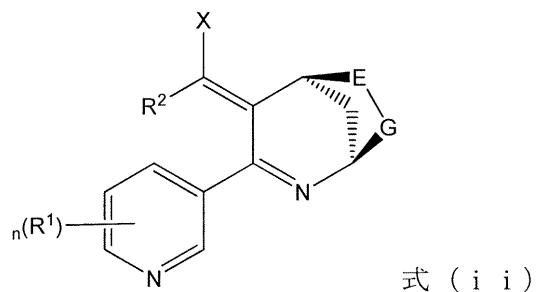


30

、式 (i-i)

40

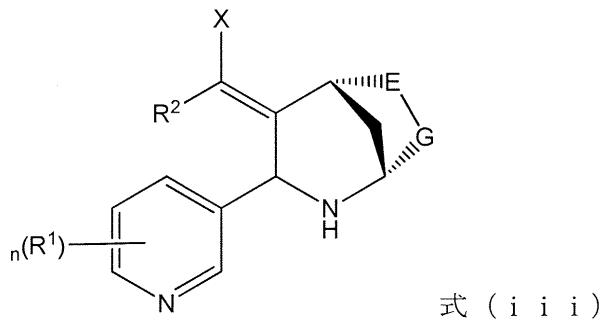
【化25】



、式 (i-ii-i)

10

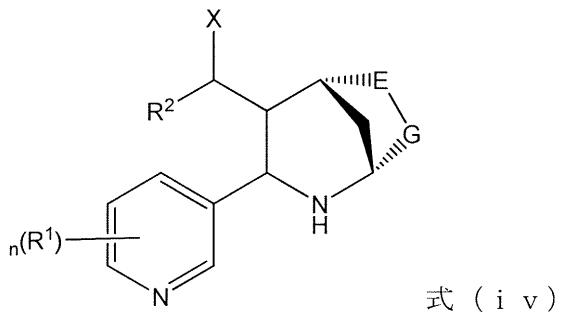
【化26】



20

、または式 (i-v)

【化27】



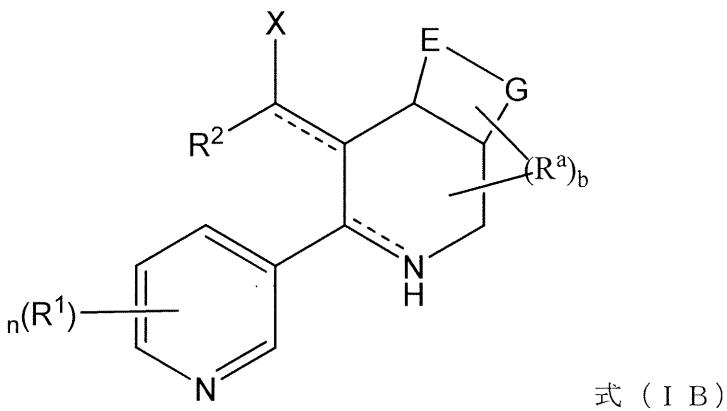
30

の化合物を含む。

【0024】

別の実施形態において、本発明は、式 (I-B)

【化28】



40

の化合物であって、

式中、

式 (I-B) の全ての変形は、式 (I) に定義されるものと同一である、

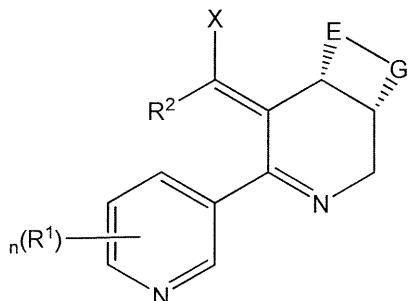
50

化合物に関する。

【0025】

本発明の他の実施形態は、式(v)

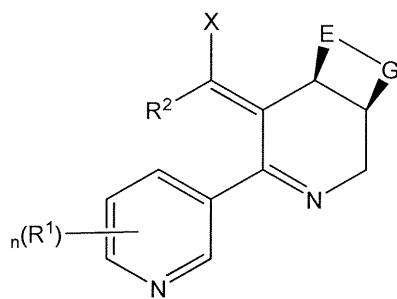
【化29】



式(v)

、式(vi)

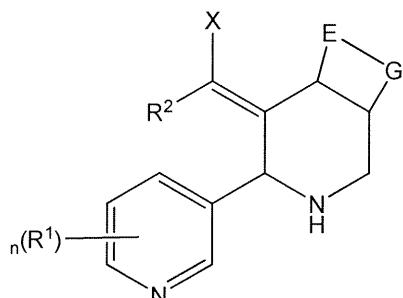
【化30】



式(vi)

、式(viii)

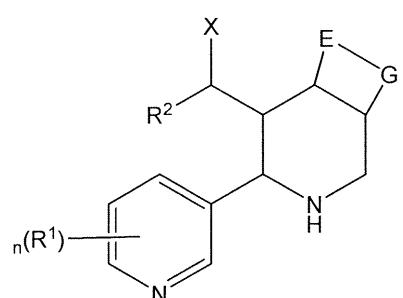
【化31】



式(viii)

、または(viii)

【化32】



式(viii)

の化合物を提供する。

【0026】

さらに、本発明は、式(Ic)

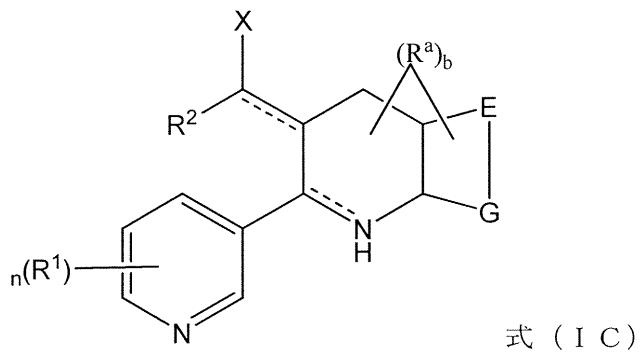
10

20

30

40

【化33】



10

の化合物であって、

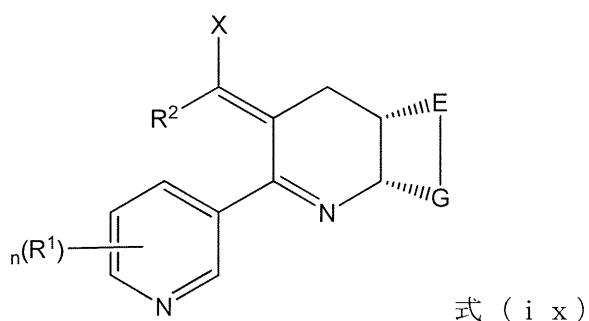
式中、

式 (I C) の全ての変形は、式 (I) に定義されるものと同一である、化合物を提供する。

【0027】

特定の実施形態において、本化合物は、式 (i x)

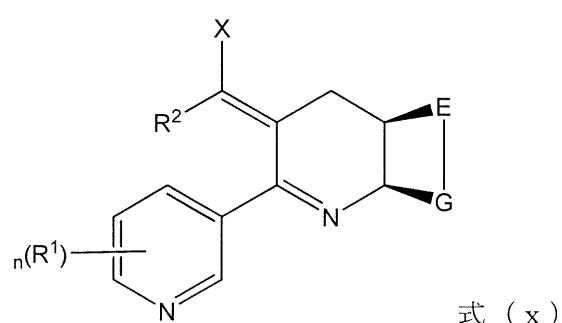
【化34】



20

、式 (x)

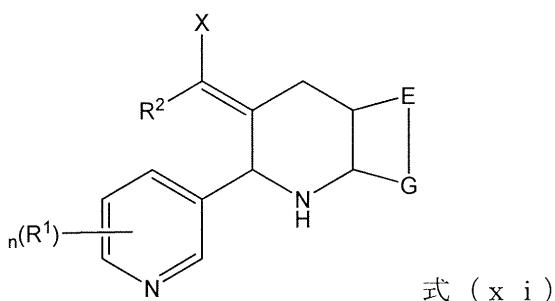
【化35】



30

式 (x)

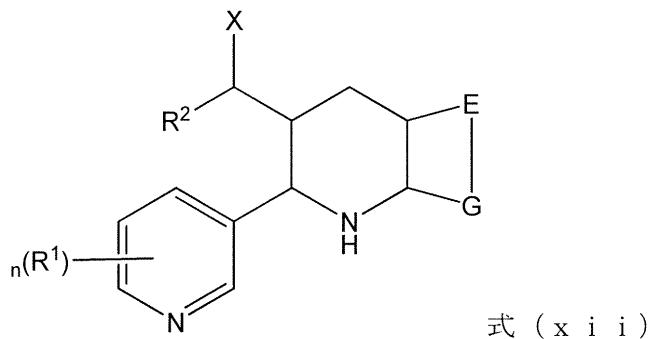
【化36】



40

、または式 (x i i)

【化 3 7】



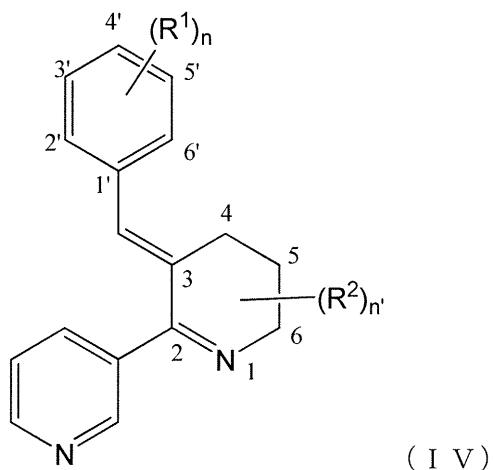
10

の化合物である。

[0 0 2 8]

また、本発明は、以下の式（Ⅰ～Ⅴ）

【化 3 8】



20

の化合物であって、

式中、

n が、1、2、3、4、または5であり；

30

「 が、 1、 2、 または 3 であり；

R^1 が、独立して、アミノ、 $C_1 - C_3$ アルキル、または $C_1 - C_3$ アルコキシであり

R^2 が、独立して $C_1 - C_3$ アルキルであり；かつ少なくとも 1 つの R^2 が、4、5、または 6 の位置に存在し；

ただし、 n が 2 であり、かつ R^1 が両方ともメトキシである場合、 n' が 2 である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、クラスレート、多形体、ステレオアイソマー、エナンチオマー、またはそれらの組み合わせを提供する。

【 0 0 2 9 】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、7ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストである。別の実施形態において、本発明の化合物は、7ニコチン性アセチルコリン受容体アンタゴニストである。

[0 0 3 0]

1つの実施形態において、本発明の化合物は、4-2ニコチン性アセチルコリン受容体と比較して、7ニコチン性アセチルコリン受容体に選択的に結合する。別の実施形態では、本発明の化合物は、7ニコチン性アセチルコリン受容体と比較して4-2ニコチン性アセチルコリン受容体に選択的に結合する。

【0031】

本発明の1つの実施形態において、本化合物は、7ニコチン性アセチルコリン受容体を選択的に活性化する。別の実施形態は、7ニコチン性アセチルコリン受容体を選択的

50

に阻害する化合物に関する。

【0032】

別の態様において、本発明は、その必要があると同定された対象の神経系疾患または障害を治療または予防する方法を提供する。この神経系疾患または障害としては、たとえば、認知症、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、薬物依存、および中毒 (substance addiction) が挙げられる。本方法は、本発明の化合物の有効量を、その必要のある対象に投与することにより、対象の疾患または障害を予防または治療することを含む。

【0033】

1つの実施形態において、その必要のある対象は、式 (III-A) の化合物の有効量を投与される。別の実施形態において、その必要のある対象は、式 (IV) の化合物の有効量を投与される。

【0034】

特定の実施形態において、その必要のある対象は、(1S, 5R, E)-4-(2, 4-ジメトキシベンジリデン)-3-(ピリジン-3-イル)-2-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン ("3-(DMXB)-4(R), 6(S)-EA")、3-(4-アミノベンジリデン)-4(R), 6(S)-エチレン-アナバセイン ("3-(4アミノB)-4(R), 6(S)-EA")、d1-3-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4, 6-エチレンアナバセイン、3-(アリーリデン)-4, 6-エチレン-アナバセイン、d1-3-(2, 4-ジメトキシベンジリデン)-4, 6-エチレンアナバセイン、3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシンナミリデン)-4(R), 6(S)-エチレンアナバセイン、3-(5-アセトキシフルフリリデン)-4(R), 6(S)-エチレンアナバセイン、3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イリデン)-4(R), 6(S)-エチレンアナバセインの内の1つ以上の化合物の有効量を投与される。

【0035】

別の態様として、本発明は、その必要のある対象の疾患または障害を治療または予防する方法に関し、この疾患または障害は、7ニコチン性アセチルコリン受容体の活性と関連する。このような疾患または障害は、たとえば、炎症および癌が挙げられる。本方法は、本発明の化合物の有効量をその必要のある対象に投与することにより、対象の疾患または障害を予防または治療することを含む。

【0036】

1つの実施形態において、この対象は哺乳類である。別の実施形態において、この対象はヒトの患者である。

【0037】

さらに本発明は、上述の疾患または障害の予防または治療のための医薬組成物を提供する。本組成物は、本発明の化合物の治療上有効量および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【0038】

本発明はまた、上述の疾患または障害の予防または治療のためのキットをも提供する。本キットは、本発明の化合物の治療上有効量およびその使用のための指示書を含む。

【0039】

本発明の別の態様は、細胞において7ニコチン性受容体を選択的に刺激する方法を提供する。本方法は、本発明の化合物の有効量とこの細胞を接触させることを含む。1つの実施形態において、本化合物は、式 (III-A) の化合物である。別の実施形態において、本化合物は、式 (IV) の化合物である。

【0040】

また、本発明は、細胞において7ニコチン性受容体を選択的に阻害する方法を提供する。本方法は、本発明の化合物の有効量とこの細胞を接触させることを含む。

【図面の簡単な説明】

【0041】

10

20

30

40

50

【図1】3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシンナミリデン)-4(R), 6(S)-エチレンアナバセインの化学構造を示す。

【図2】3-(ベンゾ[b]チフェン-2-イリデン)-4(R), 6(S)-エチレンアナバセインの化学構造を示す。

【図3】3-(5-アセトキシフルフリリデン)-4(R), 6(S)-エチレンアナバセインの化学構造を示す。

【図4】(1S, 5R, E)-4-(2, 4-ジメトキシベンジリデン)-3-(ピリジン-3-イル)-2-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン("3-(DMXB)-4(R), 6(S)-EA")の化学構造を示す。

【図5】d1-3-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4, 6-エチレンアナバセインの化学構造を示す。

【発明を実施するための形態】

【0042】

1つの態様において、本発明は、本明細書に記載される新規化合物、ならびに、その必要があると同定された対象の疾患、障害、または病態(たとえば、神経系疾患もしくは障害、肺癌、創傷治癒、および炎症)の治療または予防のためにこのような化合物を使用する方法を特徴とする。別の態様において、本発明は、7ニコチン性アセチルコリン受容体活性に関連する疾患、障害、または病態の治療または予防のための化合物および方法(たとえば、7または42ニコチン性アセチルコリン受容体を選択的に標的とするアリーリデン-アナバセイン薬剤により治療する)を提供する。

【0043】

本発明は部分的に、7nAChRリガンドに選択的に結合する新規リガンドの発見に基づく。これらのリガンドは、アゴニスト(部分アゴニストおよび完全アゴニスト)ならびにアンタゴニストを含む。別の態様において、本発明はまた部分的に、42nAChRに選択的に結合しアゴニストまたはアンタゴニストであり得る新規リガンドの発見に基づく。

【0044】

本発明者らは、アナバセインのテトラヒドロピリジル環の3位置にアリーリデン置換基を添加することにより、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、薬物依存、および中毒などの神経系疾患または障害を治療上の標的とする、7サブタイプnAChRを選択的に刺激する化合物が生成することを以前に見出した(たとえば、米国特許公開公報第2009/0215705号参照)。しかしながら、本発明者らは、以前特許となつた化合物は、7nAChRを選択的に活性するが、42nAChRにも結合でき、それらの正常な機能を阻害することを見出した。

【0045】

予想外なことに、本発明者らは、キラル中心二環式テトラヒドロピリジル環骨格を有する新規のアナバセイン系化合物が、7nAChRに対しアゴニスト選択性だけでなく良好な結合を示すことを発見した。もう一方の(反対の)キラル性二環式ヘテトラヒドロピリジル環を有するアナバセイン系化合物は、7への結合親和性はもっと低いが42nAChR親和性は本質的に不变であり、したがって、42nAChRに対する結合選択性を示す。

【0046】

はじめに本発明者らは、ラセミ3-(アリーリデン)-4, 6-エチレン-アナバセインを調製し、それらの2つのあり得るキラル型をキラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により分離した。薬理学的アッセイから、この化合物の2つのキラル型の内の1つのみが、42型nAChR結合親和性に対して高7受容体結合親和性を示すことが示された。その後、本発明者らは、このキラル型4(R), 6(S)-エチレン-アナバセインを得るために不斉合成を実行し、4(R), 6(S)-エチレン-アナバセインの3-アリーリデン誘導体が、顕著に改善された7nAChRに対する結合親和性および選択性を有することを示した。この3-(2, 4-ジメトキシベンジリデン)-4(R)

10

20

30

40

50

) , 6 (S) - エチレン - アナバセインは、キラル H P L C により分離された最も高い結合親和性および潜在性を示すキラル型と同一の保持時間に溶出した。この 3 - (2 , 4 - デジメトキシベンジリデン) - 4 (R) , 6 (S) - エチレン - アナバセインは、3 - (D M X B) - アナバセインと比べ 7 n A C h R に対する顕著に高い選択性があることが見いだされた。この物質は、G T S - 2 1 とも呼ばれる（下の表 1 参照）。

【 0 0 4 7 】

本発明のアナバセイン誘導体は増強された 7 刺激活性を示し、この活性は同時に起こる 4 - 2 阻害作用に阻害されないことが予想される。また、本発明の新規アナバセイン誘導体は、7 n A C h R 結合親和性がより顕著に高いため、他の n A C h R の阻害により生じ得る副作用がより少ないと予想され、またこのことにより患者への投与に必要な用量が顕著に低減する。

10

【 0 0 4 8 】

本発明は、二環式テトラヒドロピリジン環を含むアナバセイン系化合物のラセミ体またはキラル体、ならびに、それらの可能な置換類似体の合成を部分的に含む。

【 0 0 4 9 】

本発明はまた、本明細書に記載される方法により特徴付けられる障害または疾患を治療または予防する特異性の高い薬剤の開発に有益である多くの標的をも提供する。さらに、本発明の方法は、対象に使用するために安全 / 有効である治療を特定する容易な方法を提供する。

20

【 0 0 5 0 】

定義

本発明をさらに記載する前に、本発明をより容易に理解するため、便宜上、特定の用語をまず定義しここに収集した。

【 0 0 5 1 】

用語「投与」または「投与する」は、意図された機能が果たされるよう、化合物を対象に導入する経路を含む。使用できる投与経路の例は、注射（皮下、静脈内、非経口、腹腔内、髄腔内）、経口、吸入、直腸および経皮的投与を含む。薬学的調製は、当然、各投与経路に適した形態により得られる。たとえば、これらの調製物は、錠剤またはカプセルの形態で投与され、注射、吸入、局所投与では、ローションまたは軟膏の形態で投与され、直腸投与では座薬により投与される。好ましい投与は経口投与である。注射は急速投与であってよく、または継続的な注入であってもよい。投与経路に応じて、本化合物を、意図した機能を果たす能力に有害に影響し得る天然の状態から化合物が保護されるように、選択された材料でコーティングし、またはこの材料中に分散することができる。

30

【 0 0 5 2 】

本化合物は、単独で、または上述の別の薬剤（たとえば、別の治療剤）もしくはその薬学的に許容可能なキャリアー、もしくはその両方と併用して投与できる。本化合物は、他の薬剤を投与する前に、他の薬剤と同時に、または他の薬剤の投与の後に投与できる。さらにまた、本化合物は、活性代謝物、または生体内のより活性のある代謝物へと変換されるプロ形態で投与できる。

40

【 0 0 5 3 】

用語「アルキル」は、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環）基、アルキル置換型シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換型アルキル基を含む、飽和脂肪族基のラジカルを指す。このアルキルという用語は、たとえば酸素、窒素、硫黄または亜リン酸原子を炭化水素骨格の 1 つ以上の炭素と置換した、酸素、窒素、硫黄または亜リン酸原子をさらに含むことができるアルキル基をさらに含む。特定の実施形態において、直鎖アルキルおよび分枝鎖アルキルは、骨格中に 30 個以下の炭素原子（たとえば、直鎖では C₁ - C₃₀、分枝では、C₃ - C₃₀）、好ましくは 26 個以下、より好ましくは 20 個以下の炭素原子を有する。本明細書に記載されるシクロアルキルは、環構造中に 3 ~ 10 つの炭素原子を有していてもよい。特定の例において、このシクロアルキルは、環構造中に、3、4、5、6 または 7 つの炭素を有する。

50

【0054】

さらに、本明細書および特許請求の範囲にわたり使用される用語のアルキルは、「非置換型アルキル」および「置換型アルキル」の両方を含み、後者の「置換型アルキル」は、炭化水素骨格の1つ以上の炭素上の水素と置換した置換基を有するアルキル部を指す。このような置換基は、たとえば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボン酸塩、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩（phosphonato）、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレайдを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボン酸塩、硫酸塩、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部もしくはヘテロ芳香族部を含むことができる。適切な場合、炭化水素上で置換された部分自体が置換されることとは、当業者に理解されるものである。シクロアルキルは、たとえば、上述の置換基でさらに置換できる。「アルキルアリール」部は、アリール（たとえば、フェニルメチル（ベンジル））で置換したアルキルである。用語「アルキル」はまた、長さが類似しており、上述のアルキルへの置換が可能であるが、それぞれ少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む非飽和型脂肪族基類似体をも含む。

10

20

30

40

【0055】

炭素の数が他で特定されていない限り、本明細書に使用される「低級アルキル」は、上記に定義されるアルキル基であるが、1～10つの炭素を有し、特に、1～6つ、最も好ましくは1～4つの炭素原子を骨格構造中に有し、直鎖または分枝鎖であってもよい、アルキル基を意味する。低級アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、tert-ブチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどを含む。1つの実施形態において、用語「低級アルキル」は、例えば、C₁～C₃アルキルなど骨格中に3つ以下の炭素原子を有する直鎖アルキルを含む。

【0056】

本明細書で使用される用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して別の部分に連結されるアルキル基またはシクロアルキル基を指す。アルコキシ基は任意に1つ以上の置換基で置換することができる。

【0057】

上述のように、用語「アルコキシアルキル」、「ポリアミノアルキル」、および「チオアルコキシアルキル」は、たとえば、酸素、窒素または硫黄原子を、炭化水素骨格の1つ以上の炭素と置換した酸素、窒素または硫黄原子をさらに含む。

【0058】

用語「アルケニル」および「アルキニル」は、長さが類似しており、上述のアルキルと置換する可能性があるが、それぞれ少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む不飽和型脂肪族基類似体を指す。たとえば、本発明は、シアノ基およびプロパルギル基を考慮する。

【0059】

本明細書に使用される用語「アルキレン」は、アルカンジイル官能基を指す。特に、アルキル基は、他の部位に結合する2つの部位を有する。アルキレンの例は、限定するものではないが、-CH₂-、-CH₂CH₂-、および-CH₂CH₂CH₂-を含む。

【0060】

用語「改善する」は、疾患の発症または進行を、減少、抑制、減弱、減退、停止、または安定化することを意味する。

【0061】

用語「7ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト」、「7ニコチン性アゴニス

50

ト」、および「7ニコチン性(nicotinic)受容体アゴニスト」およびそれらの類似語は、7ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)に結合し、7ニコチン性受容体を刺激する(たとえば、例として血管新生を刺激するなどの薬理学的作用をもたらす)化合物を指す。化合物のアゴニスト作用を、たとえば、本明細書に記載されるようにイオンの流れや細胞内カルシウム濃度の変化を電気生理学的または放射性同位学的に測定することにより、その分野で通例の方法を使用して決定してもよい。「部分アゴニスト」は、7受容体を刺激する化合物であるが、その最大応答が、同一条件下で測定した場合アセチルコリンの応答よりも小さい化合物である。「完全アゴニスト」は、その最大応答が、同一条件下で測定した場合アセチルコリンの応答と同じかそれより大きい化合物である。慢性的に7ニコチン性アゴニストを投与することにより、7nAChRを刺激するまたはその濃度を増加させることができる。10

【0062】

用語「変更」は、本明細書に記載されるような、一般的な当業者に知られている方法により検出されるパラメータの変化(増加または減少)を指す。

【0063】

用語「アリール」は、たとえば、ベンゼン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジンなどの、0~4つのヘテロ原子を含み得る5員環および6員環の単環芳香基を含むアリール基のラジカルを指す。アリール基はまた、ナフチル、キノリル、インドリルなどの多環式縮合芳香基をも含む。また、環構造中にヘテロ原子を有するアリール基は、「アリールヘテロ環」、「ヘテロアリール」、または「ヘテロ芳香族」と呼ばれてもよい。この芳香環は、たとえば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボン酸塩、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、リン酸塩、ホスホン酸塩(phosphonato)、ホスフィナト、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボン酸塩、硫酸塩、スルホナト、スルファモイル、スルホニアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部もしくはヘテロ芳香族部など、上述の置換基などと1つ以上の環の位置で置換できる。また、アリール基は、多環(たとえばテトラリン)を形成するよう芳香族ではない脂肪族または複素環と融合または架橋することもできる。20

【0064】

用語「癌」は、浸潤により局所的に、かつ転移により全身的に拡大する、限りなく増殖可能な悪性腫瘍を指す。癌の例は、限定するものではないが、膀胱癌、乳癌、腎癌、白血病、結腸癌、子宮内膜癌、メラノーマ、肺癌、膵臓癌などを含む。

【0065】

用語「キラル」は、鏡像異性体を重ね合わせることができないという特性を有する分子を指し、用語「アキラル」は、鏡像異性体を重ね合わせることのできる分子を指す。40

【0066】

本開示において、「含む(comprise)」、「含んでいる(comprising)」、「含む(contain)」、「含んでいる(containing)」、および「有する」などは、米国特許法において記載される意味を有することができ、「含む(include)」、「含んでいる(including)」などを意味することができる。「から本質的になる」、または「本質的になる」などは、米国特許法に記載する意味を有し、この用語は限定されず、記載される基本的な特徴または新規の特徴が、記載を超える存在により変化しない限り、記載を超える存在を有していてもよいが、先行技術の実施形態は除外される。「検出する」は、検出される対象の存在、非存在、または量を同定す50

ることを指す。

【0067】

「疾患」は、細胞、組織、または臓器の正常な機能を損傷または妨害するあらゆる病態または障害を意味する。

【0068】

用語「ジアステレオマー」は、非対称の2つ以上の中心を備え、それらの分子はお互い鏡像体ではない、ステレオアイソマーを指す。

【0069】

用語「有効量」は、治療していない患者に対しある疾患の症状を改善するのに必要な薬剤の量を指す。疾患を治療するため、本発明を実施するために使用される活性化合物の有効量は、投与方法、対象の年齢、体重、および一般的な健康状態に依存して変動する。最終的には、主治医または担当獣医が適切な量および用量レジメンを決定する。このような量は、「有効な」量と呼ばれる。

10

【0070】

本明細書に記載される化合物の治療上有効量（すなわち、有効用量）は、1日当たり、約0.1μg～20ミリグラム/キログラム体重(mg/kg/日)（たとえば、0.1μg/kg～2mg/kg、0.3～3μg/kg、0.18～0.54mg/kg)の範囲であってもよい。他の実施形態において、この量は、約0.1mg/kg～約100mg/kg/日（たとえば体重）で変動する。さらなる他の実施形態において、この量は、約0.001μg～約100μg/kg（たとえば体重）で変動する。当業者は、*in vivo*試験で有効と示される用量から、ヒトの有効量となり得る用量を容易に推定できる。1つの実施形態において、本発明の化合物（たとえば、化合物番号2、4、6、8、21、25、28、48および30のいずれか）を約0.1～200mg/kg/日、好ましくは1～100mg/kg、より好ましくは5～50mg/kgでマウスに投与される。別の実施形態では、イヌは、このような化合物を1～20mg/kg受ける。別の実施形態において、ヒト対象は、1日あたり本発明の化合物（たとえば、化合物番号2、4、6、8、21、25、28、48および30のいずれか）を0.1μg/kg～2mg/kg受ける。さらなる別の実施形態において、このような化合物0.3～2μg/kgをヒト対象に投与する。さらなる別の実施形態において、1日あたり合計0.18～0.54mg/kgをヒト対象に投与する。特定の要因が、対象を有効に治療するためには必要である用量の影響を受け得ることを当業者は理解しており、この要因は、限定するものではないが、対象の疾患もしくは障害の重症度、以前の治療、一般的な健康状態および/または年齢、ならびに他の疾病的存在を含む。さらに、本明細書に記載される化合物の治療上有効量による対象の治療は、単一治療を含むことができ、また好ましくは、一連の治療を含むことができる。1つの実施例において、対象を、1日あたり約0.1μg～20ミリグラム/kg体重(mg/kg/日)（たとえば、0.1μg/kg～2mg/kg、0.3～3μg/kg、0.18～0.54mg/kg)の範囲で本明細書の化合物を用いて治療する。他の実施形態において、この量は、約0.1mg/kg～約100mg/kg/日で変動する。さらなる他の実施形態において、この量は、0.001μg～約100μg/kg（たとえば体重）で変動する。望ましい場合は、この用量を、1日あたり1回、1日あたり2回、または1週間に1回投与する。治療は約1～10週間、好ましくは2～8週間、より好ましくは約3～7週間、およびさらに好ましくは、約4、5、もしくは6週間の間実行する。また、治療に使用される本明細書に記載される化合物の有効量は、特定の治療の過程にわたって増加または減少し得ることが理解されよう。

20

【0071】

用語「エナンチオマー」は、お互いに重ね合わせることができない鏡像である化合物の2つのステレオアイソマーを指す。2つのエナンチオマーの等モル混合物は、「ラセミ混合物」または「ラセミ体」と呼ばれる。

30

【0072】

用語「ハロゲン」は、-F、-Cl、-Brまたは-Iを指す。

40

50

【0073】

用語「ハロアルキル」は、たとえば、フルオロメチルおよびトリフルオロメチルなどの、ハロゲンにより1つ、2つ、または多数が置換された上記に定義されるアルキル基を含むとされる。

【0074】

用語「ヒドロキシル」は、「-OH」を意味する。

【0075】

本明細書中で使用される用語「ヘテロ原子」は、炭素または水素以外のいずれかの元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄およびリンである。

【0076】

用語「ヘテロアリール」は、5～8員単環系、8～12員の二環系、または11～14員の三環系であって、単環の場合は1～4つの環ヘテロ原子、二環の場合は1～6の環ヘテロ原子、三環の場合は1～9つの環ヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、O、N、およびSから選択され、残りの環原子は炭素である。ヘテロアリール基は、1つ以上の置換基と任意に置換されてもよい。ヘテロアリール基の例は、限定するものではないが、ピリジル、フラニル、ベンゾジオキソリル(benzodioxolyl)、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリルチアゾリル、イソオキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イソキノリニル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾフリル、インドリジニル、イミダゾピリジル、テトラゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、およびインドリルを含む。本発明の1つの実施形態において、ヘテロアリールは、チエニル、フリル、ピリジル、またはインドリルを指す。

10

20

【0077】

本明細書で使用される用語「複素環」は、環構造内に炭素以外の少なくとも1つの原子(たとえばS、O、N)を含む有機化合物を指す。これらの有機化合物における環構造は、芳香族性または非芳香族性のいずれかとすることができます。いくつかの複素環部の例は、限定するものではないが、ピリジン、ピリミジン、ピロリジン、フラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、およびジオキサンを含む。

30

【0078】

用語「アイソマー」または「ステレオアイソマー」は、同一の化学構造を有するが、空間中の原子または基の配置に関しては異なる化合物を指す。

【0079】

用語「同位体誘導体」は、化合物中の1つ以上の原子が対応する同位体原子と置換された化合物誘導体を含む。たとえば、炭素原子(C^{12})を含む化合物の同位体誘導体は、この化合物の炭素原子が C^{13} 同位体と置換されたものである。

40

【0080】

本明細書で使用される用語「炎症」は、体が感染症、刺激または他の傷害に反応する方法を指し、この鍵となる特性は、発赤、温感、腫脹および疼痛である。この炎症性反応は、傷害または感染症部位に免疫系構成成分を向かわせ、かつ、血液供給および血管透過性が増大して走化性ペプチド、好中球、および単核細胞を血管内コンパートメントから放出させる。感染を小組織の間隙内で食い止めるために、微生物は食細胞(たとえば、好中球およびマクロファージ)により貪食される。炎症反応は、微生物産物の走化性勾配における貪食細胞の誘引、炎症部位への貪食細胞の移動および生物との接触、生物の食作用(摂取)、生物へと向かう酸化バーストの発生、リソソーム含有物の脱顆粒を伴うファゴソームとリソソームの融合、ならびに生物の死滅および分解を含む。ブドウ球菌、グラム陰性菌、および真菌は、これらの感染を引き起こす一般的な病原体である(Medict.comからの定義参照)。マクロファージは、多くのサイトカインタンパク質を分泌し、血液感染の場合、全身に広がる、すなわち全身性炎症(敗血症)を引き起こす。敗血症は急速に発症し得、新規薬剤療法が必要とされる重篤な障害である。

50

【0081】

用語「調節する」は、本発明の化合物への暴露に応答するパラメータの増加または減少を指す。

【0082】

用語「化合物を得る」にあるような「得る」は、本化合物を購入、合成または入手することを含むと意図される。

【0083】

用語「光学的異性体」は、キラル分子としても知られている、お互いに重ね合わせることのできない厳密な鏡像体である分子を含む。

【0084】

本明細書中で使用される「非経口投与」および「非経口的に投与」との文言は、腸内投与および局所投与以外の通常注射による投与様式を意味し、限定するものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内 (Intraarticular) 、被膜下、クモ膜下、脊髄内および胸骨下 (intrasternal) 注射ならびに注入を含む。

10

【0085】

用語「ポリシクリル」または「ポリシクリルラジカル」は、2つ以上の環（たとえば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリールおよび/またはヘテロシクリル）のラジカルを指し、これらの環においては2つ以上の炭素が、たとえば「縮合環」などの2つの隣接する環に共通である。隣接していない原子を介して結合する環は、「架橋」環と呼ばれる。ポリシクリル環の各環は、上述されるような置換基、たとえば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボン酸塩、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩 (phosphonato) 、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレайдを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボン酸塩、硫酸塩、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキル、アルキルアリール、または芳香族部またはヘテロ芳香族部と置換することができる。

20

【0086】

本明細書中で使用される用語「多形体」は、本発明の化合物の固体結晶体またはその複合体を指す。同一の化合物の異なる多形体は、異なる物理的、化学的、および/または分光学的特性を示し得る。異なる物理的特性は、限定するものではないが、安定性（たとえば熱または光に対して）、圧縮性および密度（成形および製品の製造に重要）、ならびに溶解率（生物学的利用率に影響することができる）を含む。安定性の差異は、化学的反応性（たとえば、ある多形体からなる際に、別の多形体からなる際よりもより速く剤形が変色するような異なる酸化）または機械的特徴（たとえば、動力学的に好ましい多形体を熱力学的により安定な多形体へと変換するように、貯蔵時に錠剤を碎く）、またはその両方（たとえば、ある多形体の錠剤は、高湿度においてより分解されやすい）の変化に起因する可能性がある。異なる多形体の物理学的特性は、それらの処理に影響を与える。

30

【0087】

用語「プロドラッグ」は、生体内で活性薬剤に代謝される得る（または、化学的不安定性の結果として体内で自然に変換される）部分を備えた不活性化合物を含む。一般的に、プロドラッグは、エステラーゼまたは他の機構により生体内で活性薬剤へと代謝される。プロドラッグおよびそれらの用途の例は、当業者に良く知られている（たとえば、Bergeland (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19 参照）。プロドラッグは、本化合物の最終的な単離および

40

50

精製中に、*in situ*で調製でき、または、遊離酸形態またはヒドロキシル型の精製化合物を適切なエステル化剤と別個に反応させることにより調製できる。ヒドロキシル基は、カルボン酸処理によりエステルに変換できる。プロドラッグ部の例は、置換型または非置換型、直鎖状または分枝状の低級アルキルエステル部（たとえば、プロピオン酸（*p*-propiionic acid）エステル）、低級アルケニルエステル、ジ低級アルキルアミノ低級アルキルエステル（たとえば、ジメチルアミノエチルエステル）、アシルアミノ低級アルキルエステル（たとえば、アセチルオキシメチルエステル）、アシルオキシ低級アルキルエステル（たとえば、ビバロイルオキシメチルエステル）、アリールエステル（フェニルエステル）、アリール低級アルキルエステル（たとえば、ベンジルエステル）、置換型（たとえば、メチル、ハロ、またはメトキシ置換基と置換された）アリールおよびアリール低級アルキルエステル、アミド、低級アルキルアミド、ジ低級アルキルアミド、ならびにヒドロキシアミドを含む。特定のプロドラッグ部は、たとえば、プロピオン酸エステルおよびアシルエステルである。また、生体内の他の機構を介して活性形態に転換されるプロドラッグも含まれる。

10

【0088】

さらに、炭素-炭素二重結合を介した立体化学の表示は、「Z」が通常「シス（同一側）」と呼ばれる配座を指し、「E」が通常「トランス（反対側）」と呼ばれる配座を指すという点で、一般的な化学的分野から離れたものである。シス/トランス、すなわちZ/E配置の両方は、本発明の化合物に包有される。

20

【0089】

キラル中心の命名に関して、用語「S」および「R」配置ならびに「d」および「l」配置は、IUPACの推奨により定義される。用語の使用に関して、ジアステレオマー、ラセミ体、エピマーおよびエナンチオマーは、調製物の立体化学を記載するために、通常の文脈で使用される。

20

【0090】

「参照」は、標準または対象となる条件を意味する。

【0091】

用語「対象」は、ヒトおよびヒトではない動物などの、本明細書に記載される疾患または障害を患うことのできる生物、または本発明の化合物の投与から利益を得ることのできる生物を含む。好ましいヒトは、本明細書に記載されるように、疾患または障害を患うヒトの患者、またはこの疾患または障害を患う傾向のあるヒトの患者を含む。本発明の用語「ヒトではない動物」は、ヒトではない靈長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ニワトリ、両生類、および爬虫類など、たとえば哺乳類、たとえば齧歯類、たとえばマウス、および非哺乳類などのすべての脊椎動物を含む。

30

【0092】

本明細書中で使用される「全身投与」、「全身に投与」、「末梢投与」、および「末梢に投与」といった文言は、たとえば、皮下投与など、代謝やその他の過程を対象として患者の体系に入るように、化合物、薬剤、または他の物質を投与することを意味する。

【0093】

本明細書中で使用される用語「可変異性体」は、可変異性化により容易に相互変換する有機分子のアイソマーを指し、このアイソマーにおいて水素原子またはプロトンが反応中に転移し、その際に単一結合および隣接する二重結合の入れ替えが起こることもある。

40

【0094】

本発明の化合物の構造は、非対称性の炭素原子を含んでもよい。したがって、このような非対称性から生じるアイソマー（たとえば、すべてのエナンチオマーおよびジアステレオマー）は、特に記載のない限り、本発明の範囲に含まれる。このようなアイソマーは、古典的な分離技術および/または立体化学的に制御された合成により実質的に純粋な形態で得ることができる。

【0095】

天然に存在するアイソマーまたは合成アイソマーは、当業者に知られているいくつかの

50

方法により分離できる。2つのエナンチオマーのラセミ混合物を分離する方法は、キラル固定相を使用したクロマトグラフィーを含む（たとえば、“Chiral Liquid Chromatography,” W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York (1989) 参照）。また、エナンチオマーは、古典的な分離技術により分離できる。たとえば、ジアステレオマー塩の形成および分別結晶をエナンチオマーの分離に用いることができる。カルボン酸のエナンチオマーの分離のため、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネなどの鏡像異性的に純粋なキラル塩基の添加によりジアステレオマー塩を形成できる。あるいは、メントールなど鏡像異性的に純粋なキラルアルコールを用いてジアステレオマーエステルを形成し、続いて、ジアステレオマーエステルの分離および加水分解により、遊離性の、鏡像異性的を多く含むカルボン酸を得ることができる。アミノ化合物の光学異性体の分離のため、カンファースルホン酸、酒石酸、マンデル酸、または乳酸などのキラル性カルボン酸もしくはスルホン酸の添加により、ジアステレオマー塩を形成させることができる。

10

【0096】

本発明の化合物

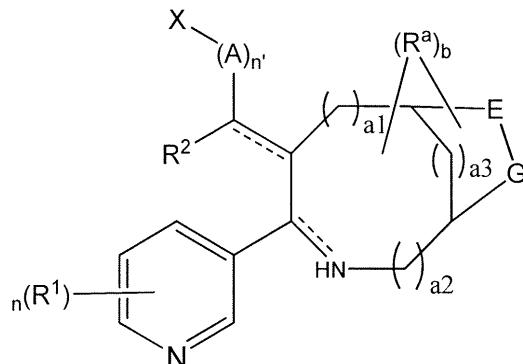
本発明の新規化合物は、米国特許公開公報第2009/0215705号に開示かつ／または請求されるものを含む、先行技術の化合物を特に除外する。したがって、本発明は、米国特許公開公報第2009/0215705号に開示かつ／または請求されるものを含む、先行技術の1つ以上の化合物の内の1つを除外したものから生じる、本明細書に記載される式(I)の化合物の1つ以上の亜属(subgenuse)を含む。

20

【0097】

1つの態様において、本発明は、式(I)

【化39】



30

の化合物であって、

式中、

【化40】

が、独立して、単結合または二重結合を表し；

R¹が、発生時に独立して、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アリール-O-、アリール、または5~6員環のヘテロアリールであり；または2つのR¹基が、付着した結合と共に、5~8員環を形成し；

nが、0、1、2、3、または4であり；

a1、a2、およびa3のそれぞれが、0または1であり、a1、a2、およびa3の内の2つが0であり、かつそれ以外が1であり；

R²が、水素、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル、または(C₁ - C₃)アルコキシであり；

EおよびGが、それぞれ独立して、何もない状態か、-ヘテロ(C₀ - C₃)アルキル

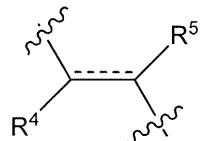
40

50

-、(C₁ - C₃)アルキレン、または(C₂ - C₃)アルケニレンであり、EおよびGが同時に何もない状態とすることができます；

Aが、結合または

【化41】



であり；

10

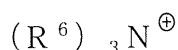
n'が、0、1、または2であり；

R⁴およびR⁵が、それぞれ発生時に独立して、水素、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル、または(C₁ - C₃)アルコキシであり；

Xが、アリールまたはヘテロアリールであり、このアリールおよびヘテロアリールが、1~5つのR³基および/または1つのR^c基により任意に置換され；

R³が、発生時に独立して、水素、ハロゲン、(C₁ - C₃)アルキル-C(O)O-、(C₁ - C₃)アルキル-C(O)-、(C₁ - C₃)アルキル-C(O)N(R⁶)、N(R⁶)₂-、(R⁶)₂NC(O)-、(R⁶)₂N(C₁ - C₅)アルコキシ、

【化42】



20

(C₁ - C₅)アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、それらの糖部もしくは誘導体、1つ以上の同一もしくは異なるハロゲン基もしくはチオ基により任意に置換された(C₁ - C₃)アルコキシ、または1つ以上の同一もしくは異なるハロゲン基もしくはヒドロキシル基により任意に置換された(C₁ - C₃)アルキルであり；

R⁶が、発生時に独立して、水素、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル、または(C₁ - C₃)アルコキシであり；

R^aが、発生時に独立して、水素、(C₁ - C₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃)アルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アリール、またはアリール-O-であり；

R^cが、水素、(C₁ - C₅)アルコキシ、または(C₁ - C₅)アルキルであり、前記(C₁ - C₅)アルコキシおよび前記(C₁ - C₅)アルキルが、ヒドロキシル(C₁ - C₃)アルコキシ、ハロゲン、およびチオ基から選択される1つ以上の同一または異なる置換基により任意に置換され；かつ

bが、0、1、2、3、または4である、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、クラスレート、多形体、ステレオアイソマー、エナンチオマー、またはそれらの組み合わせを提供する。

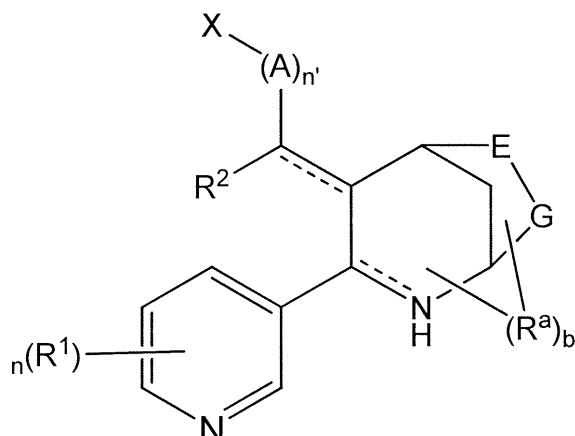
【0098】

1つの実施形態において、本化合物は、式(I A)

30

40

【化43】



式 (IA)

10

の化合物であって、

式中、

【化44】

が、独立して、単結合または二重結合を表し；

R¹ が、発生時に独立して、(C₁ - C₃) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃) アルキル、(C₁ - C₃) アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アリール-O-、アリール、または5~6員環のヘテロアリールであり；または2つのR¹基が、付着した結合と共に、5~8員環を形成し；

n が、0、1、2、3、または4であり；

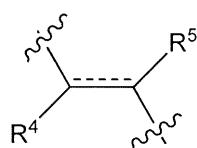
R² が、水素、(C₁ - C₃) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃) アルキル、または(C₁ - C₃) アルコキシであり；

E および G が、それぞれ独立して、何もない状態か、-ヘテロ(C₀ - C₃) アルキル-、(C₁ - C₃) アルキレン、または(C₂ - C₃) アルケニレンであり、E および G が同時に何もない状態とすることができるず；

A が、結合または

20

【化45】



30

であり；

n' が、0 または 1 であり；

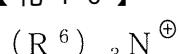
R⁴ および R⁵ が、発生時にそれぞれ独立して、水素、(C₁ - C₃) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₃) アルキル、または(C₁ - C₃) アルコキシであり；

40

X が、アリールまたはヘテロアリールであり、このアリールおよびヘテロアリールが、1~5つのR³基および/または1つのR³基により任意に置換され；

R³ が、発生時に独立して、水素、ハロゲン、(C₁ - C₃) アルキル-C(O)O-、(C₁ - C₃) アルキル-C(O)N(R⁶)、N(R⁶)₂-、(R⁶)₂N-C(O)-、(R⁶)₂N(C₁ - C₅) アルコキシ、

【化46】



(C₁ - C₅) アルコキシ、ヒドロキシル、これらの糖部もしくは誘導体、1つ以上の同一もしくは異なるハロゲン基もしくはチオ基により任意に置換される(C₁ - C₃) アル

50

コキシ、または1つ以上の同一もしくは異なるハロゲン基もしくはヒドロキシル基により任意に置換される($C_1 - C_3$)アルキルであり；かつ

R^6 が、発生時にそれぞれ独立して、水素、($C_1 - C_3$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 - C_3$)アルキル、または($C_1 - C_3$)アルコキシであり；

R^a が、発生時にそれぞれ独立して、水素、($C_1 - C_3$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 - C_3$)アルキル、($C_1 - C_3$)アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アリール、またはアリール-O-であり；

R^c が、水素、またはヒドロキシル($C_1 - C_3$)アルコキシ、ハロゲン、およびチオから選択される1つ以上の同一または異なる置換基により任意に置換される($C_1 - C_5$)アルキルであり；かつ

b が、0、1、2、3、または4である。

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、クラスレート、多形体、ステレオアイソマー、エナンチオマー、またはそれらの組み合わせである。

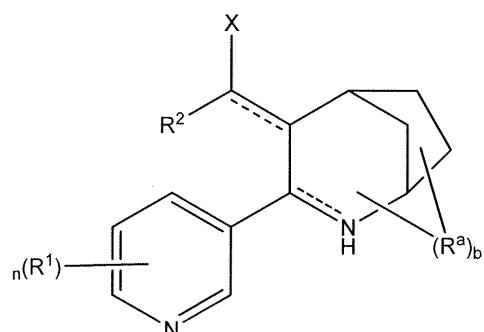
【0099】

1つの実施形態において、各EおよびGは何もない状態か、または($C_1 - C_3$)アルキレンであり、EおよびGが同時に何もない状態とすることはできない。

【0100】

1つの実施形態において、本発明は、式(I I a)

【化47】



式(I I a)

の化合物であって、

式中、

R^1 、 R^2 、 R^a 、 X 、 b 、 n が、式(I A)において上述されている、化合物を提供する。

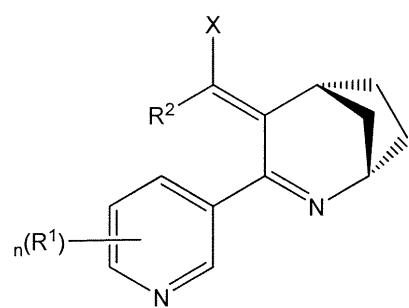
【0101】

1つの実施形態において、Xは、1~5つの R^3 基により任意に置換されるアリール基である。別の実施形態において、Xは、任意に置換されるヘテロアリール基である。特定の実施形態において、bは0である。

【0102】

本発明の1つの実施形態は、式(I I I-A)

【化48】



式(I I I-A)

の化合物であって、

10

20

30

40

50

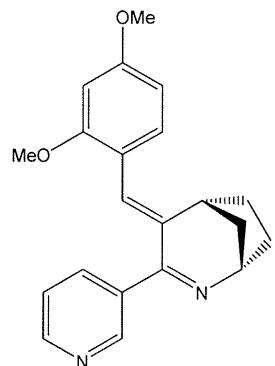
式中、

式 (I I I - A) 中の S が、たとえば、1つまたは2つの R³ 基により任意に置換されるアリール基である、化合物を提供する。1つの実施形態において、X は、1つまたは2つの R³ 基により置換されるフェニル基であり、R² は水素である。特定の実施形態において、n は0である。R³ は、たとえば、アミノ、(C₁ - C₃) アルコキシまたはヒドロキシである。

【0103】

例示的な式 (I I I - A) の化合物は、

【化49】

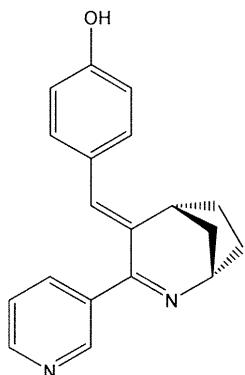


10

(1 S , 5 R , E) - 4 - (2 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - エン (“ 3 - (D M X B) - 4 (R) , 6 (S) - E A ”) 、

20

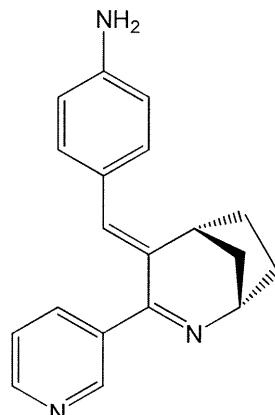
【化50】



30

4 - ((E) - ((1 S , 5 R) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 2 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 2 - e n - 4 - イリデン) メチル) フェノール (“ 3 - (4 O H B) - 4 (R) , 6 (S) - E A ”) 、および

【化51】



40

50

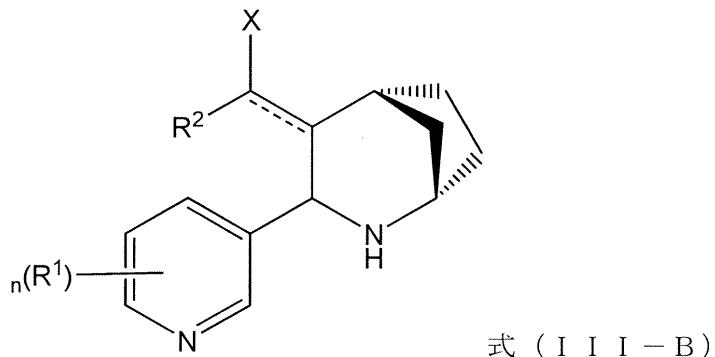
3 - (4 - アミノベンジリデン) - 4 (R), 6 (S) - エチレン - アナバセイン ("3 - (4アミノB) - 4 (R), 6 (S) - EA")

などを含む。

【0104】

別の実施形態において、本発明は、式 (III-B)

【化52】



の化合物であって、

式中、

【化53】

10

20

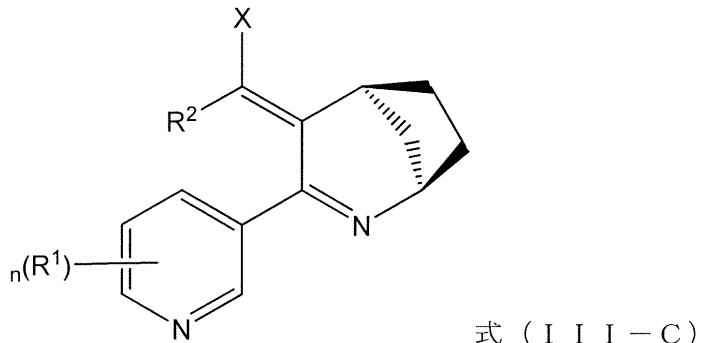
30

が、単結合または二重結合を表す、
化合物を提供する。

【0105】

別の実施形態は、式 (III-C)

【化54】



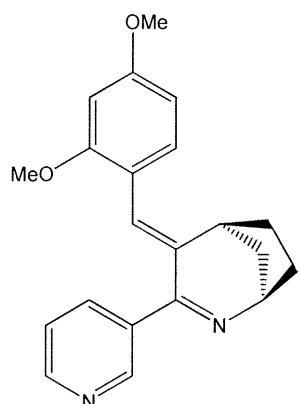
の化合物を提供する。

【0106】

式 (III-C) 中の X は、たとえば、1つまたは2つの R³ 基により任意に置換されるアリール基 (2つの(C₁ - C₃)アルコキシ基により置換されるフェニル基など) とすることができる。1つの実施形態において、n は0である。別の実施形態において、R² 基は水素である。例示的な化合物は、たとえば、

40

【化55】



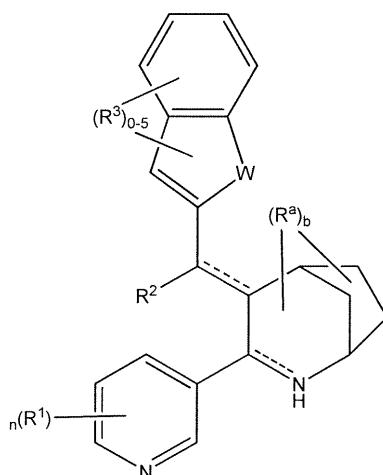
(1R, 5S, E)-4-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-3-(ピリジン-3-イル)-2-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン (“3-(DMXB)-4(S), 6(R)-EA”)

を含む。

【0107】

別の実施形態において、本発明は、式(I-II-D)

【化56】



式(I-II-D)

の化合物であって、

式中、

Wが、OまたはSであり、

【化57】

が、独立して、単結合または二重結合を表す、

化合物を提供する。1つの実施形態において、bは0である。別の実施形態において、R²はHである。特定の実施形態において、R³は発生時に独立して、ヒドロキシル、アルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、またはアルコキシである。

【0108】

さらなる別の実施形態において、本発明は、式(I-II-E)

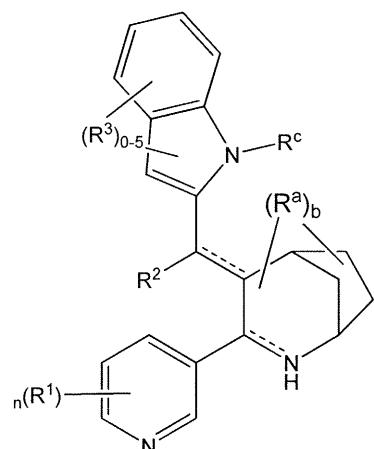
10

20

30

40

【化58】



式 (III-E)

10

の化合物であって、

式中、

【化59】

が、独立して、単結合または二重結合を表し；

R^c が、水素、またはヒドロキシル、(C₁ - C₃)アルコキシ、およびハロゲンから選択される1つ以上の同一または異なる置換基により任意に置換される(C₁ - C₅)アルキルであり；かつ

R¹、R²、R³、R^a、b、およびnが、独立して、式(IA)に記載されるものである、

化合物を提供する。

【0109】

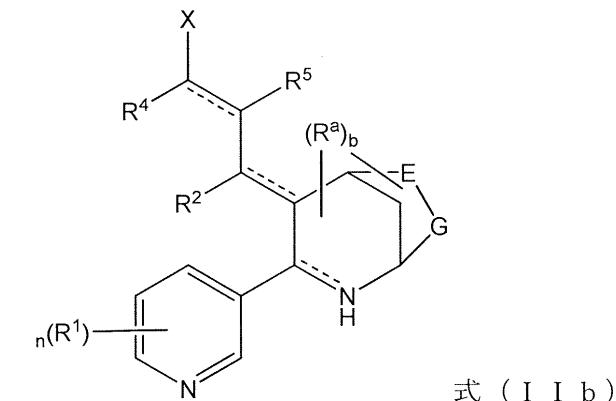
さらなる別の実施形態において、Xは、1~5つのR³基により置換されたアリールであり、少なくとも1つのR³基が、それらの糖部または誘導体である。

【0110】

式(IA)の化合物はまた、以下の、

式(IIb)

【化60】



式 (IIb)

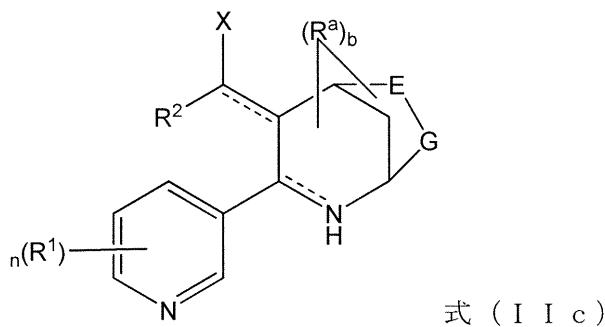
20

30

40

または式(IIc)

【化61】



10

の化合物であって、

式中、

【化62】

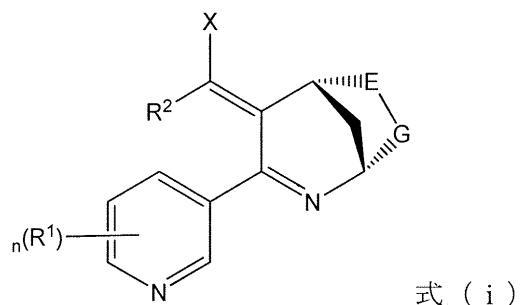
、R¹、R²、R⁴、R⁵、R^a、E、G、X、n、およびbが、式(I A)に定義されるものである。

化合物をも含む。1つの実施形態において、Xは、任意に置換されるアリールである。別の実施形態において、bは0である。別の実施形態において、EおよびGの内の1つは、何もない状態か、または(C₁-C₃)アルキレンであり、もう一方が-ヘテロ(C₀-C₃)アルキルである。

【0111】

1つの実施形態において、式(I I c)の化合物は、たとえば、式(i)

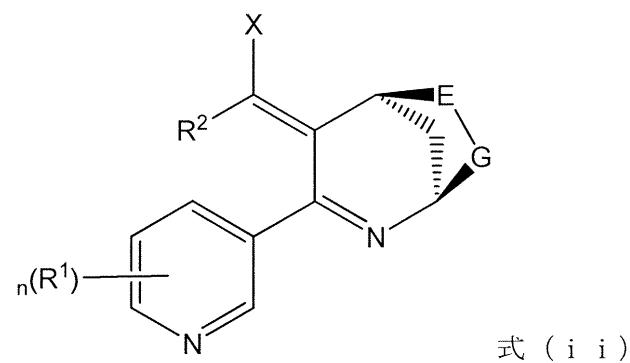
【化63】



30

、式(i i)

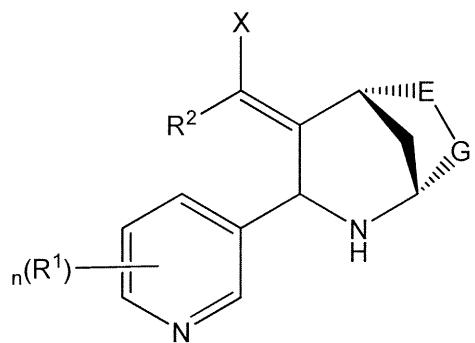
【化64】



40

、式(i i i)

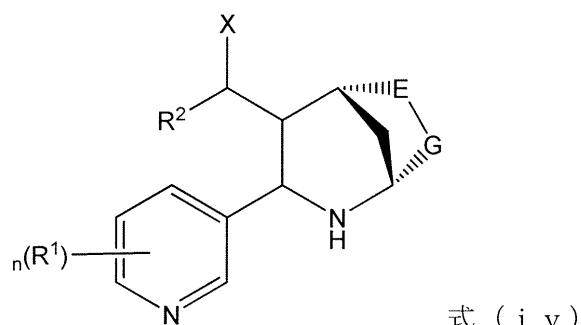
【化65】



10

、または式 (i-v)

【化66】



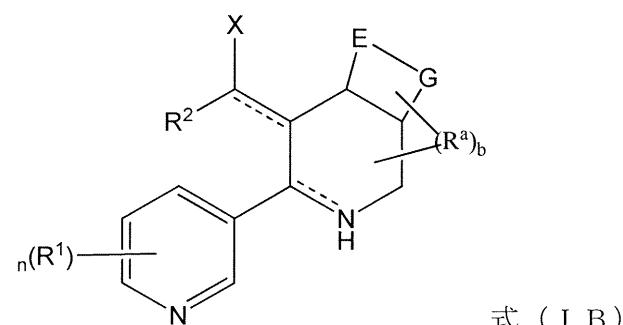
20

の化合物を含む。

【0112】

式 (I) の化合物の別の実施形態において、本化合物は、式 (IB)

【化67】



30

の化合物であって、

【化68】

、R¹、R²、R^a、E、G、X、n、およびbが、式 (I) に定義されるものである、化合物である。

40

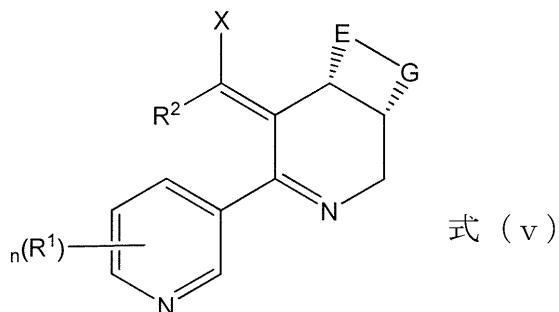
【0113】

1つの実施形態において、EおよびGの内の1つは何もない状態であり、もう一方は、-CH₂またはヘテロ原子である。別の実施形態では、EおよびGの内の1つは(C₁-C₃)アルキレンまたは(C₂-C₃)アルケニレンであり、もう一方は、ヘテロ(C₀-C₃)アルキルである。たとえば、例として、EおよびGのうちの1つは、CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-、および-CH₂-CH₂-の群から選択され、もう一方は、ヘテロ原子または-Het-CH₂-であることが挙げられる。

【0114】

50

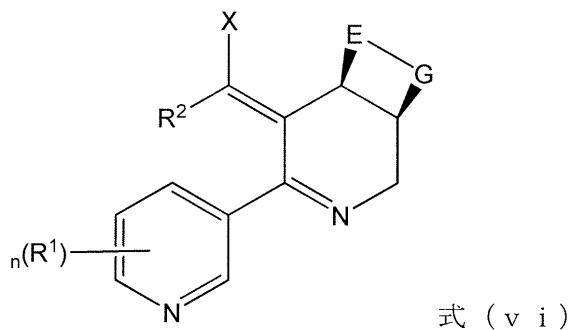
式(ⅠB)の特定の実施形態は、式(Ⅴ)
【化69】



10

、式(vi)

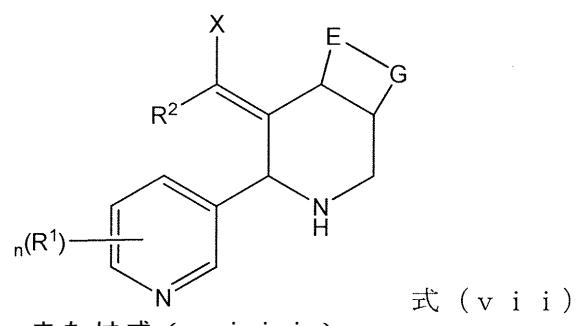
【化 7 0 】



20

、式(viii)

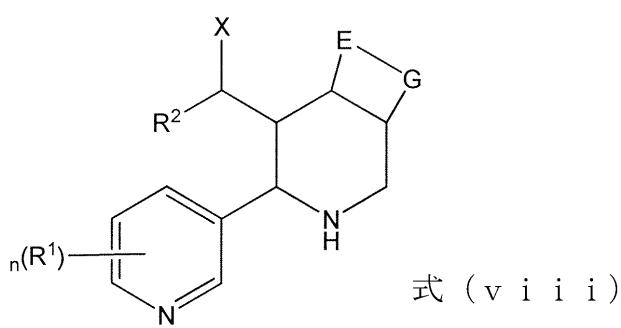
【化 7.1】



30

、または式(viii)

【化 7 2】



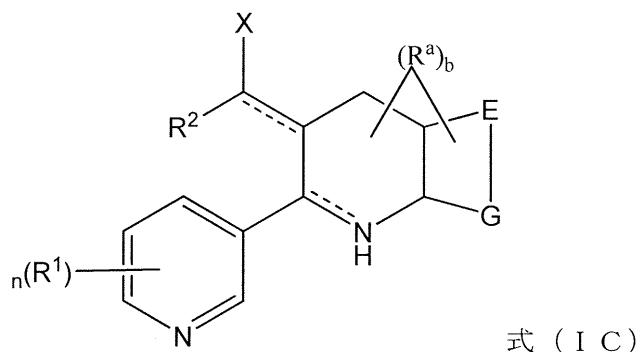
40

の化合物を提供する。

【 0 1 1 5 】

式(I)の化合物のさらなる別の実施形態において、本化合物は、式(IIc)

【化73】



10

の化合物であって、

式中、

【化74】

、R¹、R²、R^a、E、G、X、n、およびbが、式(I)に定義されるものである、化合物である。

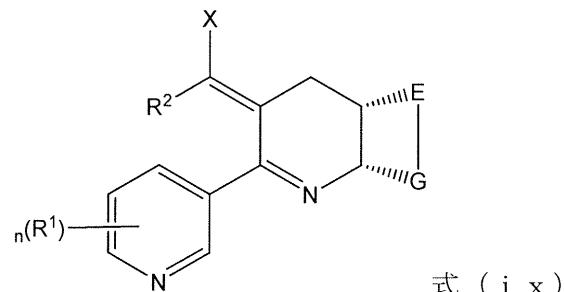
【0116】

特定の実施形態において、EおよびGの内の1つは何もない状態であり、かつもう一方は-CH₂-またはヘテロ原子である。別の実施形態では、EおよびGの内の1つは(C₁-C₃)アルキレンであり、かつもう一方はヘテロ(C₀-C₃)アルキルである。例として、EおよびGの内の1つが、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、および-CH₂-CH₂-CH₂-の群から選択され、かつもう一方がヘテロ原子または-Het-CH₂-であることが挙げられる。

【0117】

式(I-C)の特定の実施形態は、式(ix)

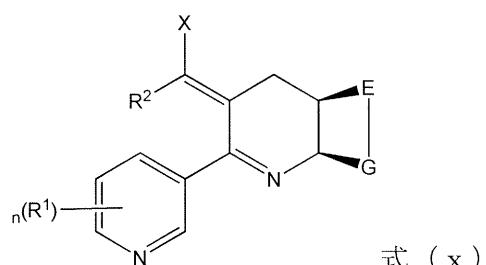
【化75】



30

、式(x)

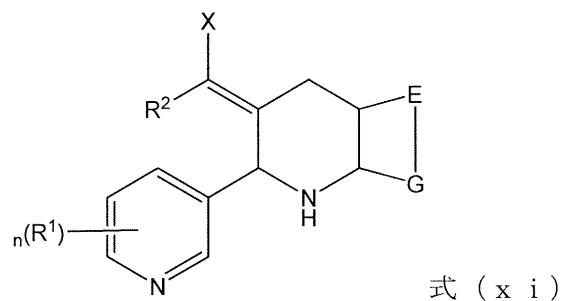
【化76】



40

、式(x-i)

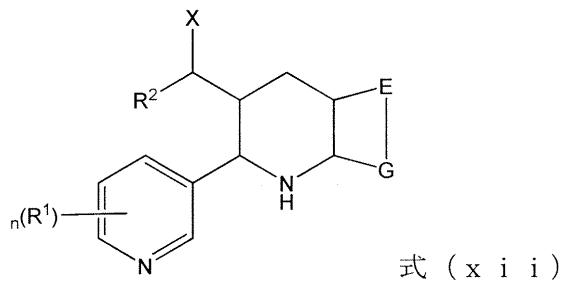
【化77】



、または式 (x i i)

10

【化78】



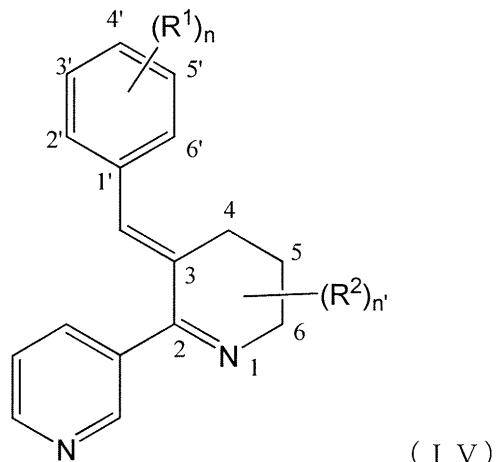
の化合物を提供する。

20

【0118】

さらにまた、本発明は、式 (IV)

【化79】



の化合物であって、

式中、

n が、1、2、3、4、または5であり；

30

n' が、1、2、または3であり；

40

R¹ が、独立して、アミノ、C₁ - C₃ アルキルまたはC₁ - C₃ アルコキシであり；

R² が、独立して、C₁ - C₃ アルキルであり；かつ少なくとも1つのR² が、4、5、または6の位置で存在しており；

ただし、nが2であり、かつR¹ が両方ともメトキシである場合、n' が2である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、クラスレート、多形体、ステレオアイソマー、エナンチオマー、またはそれらの組み合わせを提供する。

【0119】

式 (IV) の実施形態において、R¹ は、独立してアミノまたはメトキシである。別の実施形態において、R² は、独立して(C₁ - C₃) アルキル(たとえばメチル) である。1つの実施形態において、nは1または2である。別の実施形態において、n' は、1

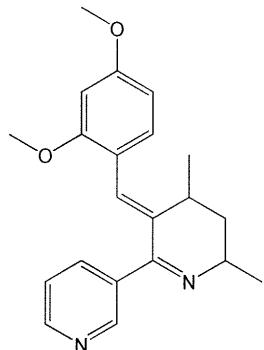
50

または 2 である。

【0120】

式 (IV) の例示的な化合物は、

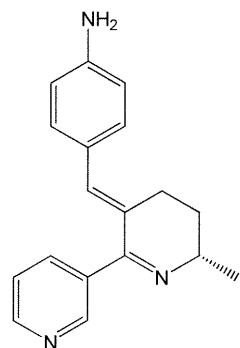
【化80】



10

3 - (2 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - d 1 - 4 , 6 - ジメチルアナバセイン、および

【化81】



20

3 - (4 - アミノベンジリデン) - 6 (S) - メチル - アナバセイン (“ 3 - (4 アミノ B) - 6 (S) M e - A ”)

などを含む。

【0121】

また、本発明は、上述の化合物の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、クラスレート、水和物、多形体、プロドラッグ、ステレオアイソマー、またはエナンチオマーに関する。

【0122】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、7ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストである。別の実施形態では、本発明の化合物は、7ニコチン性アセチルコリン受容体アンタゴニストである。

【0123】

1つの実施形態において、本発明の化合物は、4-2ニコチン性アセチルコリン受容体と比較して高い親和性で7ニコチン性アセチルコリン受容体に選択的に結合する。さらなる別の実施形態において、本発明の化合物は、7ニコチン性アセチルコリン受容体と比較して高い親和性で4-2ニコチン性アセチルコリン受容体に選択的に結合する。

【0124】

本発明の1つの実施形態は、7ニコチン性アセチルコリン受容体を選択的に活性化する化合物に関する。本発明の別の実施形態は、7ニコチン性アセチルコリン受容体を選択的に阻害する化合物を提供する。

【0125】

本発明の化合物は、1つ以上の不斉中心を含んでもよく、したがって、ラセミ体およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、個々のジアステレオマーおよびジアステレオマー混合物として存在してもよい。全てのこのような同位体形態のこれらの化合物は、本発明に明示的に含まれる。また、本発明の化合物は、複数の互変異性形態で存在してもよく、

40

50

このような例では、本発明は、本明細書に記載される全ての互変異性形態の化合物を明示的に含む。全てのこのような同位体形態の化合物は、本発明に明示的に含まれる。本明細書に記載される全ての結晶形の化合物は、本発明に明示的に含まれる。

【0126】

天然に存在するアイソマーまたは合成アイソマーは、当業者に知られているいくつかの方法で分離できる。2つのエナンチオマーのラセミ混合物を分離する方法は、キラル固定相を使用したクロマトグラフィーを含む（たとえば、“Chiral Liquid Chromatography,” W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York (1989) 参照）。また、エナンチオマーは、古典的な分離技術により分離できる。たとえば、ジアステレオマー塩の形成および分別再結晶をエナンチオマーの分離に用いることができる。カルボン酸のエナンチオマーを分離するために、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネなどの鏡像異性的に純粋なキラル塩基の添加によりジアステレオマー塩を形成できる。あるいは、メントールなどの鏡像異性的に純粋なキラルアルコールを用いてジアステレオマーエステルを形成し、続いて、ジアステレオマーエステルの分離および加水分解により、遊離性の、鏡像異性体が豊富なカルボン酸を得ることができる。アミノ化合物の光学異性体を分離するために、カンファースルホン酸、酒石酸、マンデル酸、または乳酸などのキラルカルボン酸またはスルホン酸の添加により、ジアステレオマー塩を形成できる。

10

【0127】

別の態様において本発明は、本明細書中のいずれかの式の化合物を、本明細書中の疾患、障害、または症状を有する対象の治療または予防のため、薬剤の製造時に単独でまたは1つ以上の追加的な治療剤と共に使用し、単一組成物または個々の剤形として使用することを提供する。本発明の別の態様は、本明細書に記載される疾患、障害または症状を有する対象の治療または予防において使用する本明細書中の式の化合物である。

20

【0128】

本明細書中の化合物の合成方法は、当業者である化学者の手段の範囲内である。競合する副産物を最小限にする必要がある場合、反応条件を最適化する方法は、当業者に知られている。また、本方法は、本明細書に特に記載されるステップの前または後のいずれかにおいて、本明細書中の化合物の合成が最終的に可能となるように、適切な保護基を添加または除去するステップを追加的に含んでもよい。さらに、多様な合成ステップは、望ましい化合物を得るために、順序を変更して実施してもよい。適用可能な化合物を合成する際に有益な合成化学変換および保護基の方法論（保護および脱保護）は当業者に知られており、たとえば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) ならびにそれらの改訂版に記載されている方法論である。

30

40

【0129】

本発明の化合物の使用

本発明は、その必要があると同定された対象の神経系疾患または障害を治療または予防する方法をも提供する。本方法は、本発明の化合物の有効量を対象に投与することを含む。神経系疾患または障害は、たとえば、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、薬物依存、または中毒である。

【0130】

50

本発明は、その必要がある対象の 7ニコチン性アセチルコリン受容体活性に関連する疾患または障害（たとえば、炎症、癌、または外科手術関連障害）の治療または予防のための方法をも提供する。本方法は、本発明の化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【0131】

本発明の特定の化合物は、経口投与を介していつでも吸収される状態となっており、脳へと容易に達することができると考えられている。したがって、本化合物は、優れた薬剤様の特性 (drug-like property) を有する。

【0132】

いくつかの実施形態において、対象は、限定するものではないが、ウシ、ウマ、ネコ、ウサギ、イヌ、齧歯類、または靈長類を含む哺乳類である。特定の実施形態において、この哺乳類は靈長類である。特定の実施形態において、この靈長類はヒトである。

【0133】

特定の実施形態において、対象は、本明細書に記載される1つ以上の疾患または障害を有すると同定されている。熟練した医師による本明細書に記載される疾患または障害の同定は、当業者の所定の作業であり、かつ個人が推測してもよい。たとえば、増殖網膜症で、個人が視覚または視力の喪失（たとえば、視覚野の減少、目のかすみなど）に気付く場合などである。

【0134】

いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載される1つ以上の疾患または障害を患いやすいと同定されている。対象の罹患性は、限定するものではないが、遺伝子プロファイリング、家族歴、医療歴（たとえば、関連する病態の存在（たとえば、糖尿病性潰瘍、増殖性網膜症など）、生活スタイルまたは生活習慣）を含む、当業者により理解される多くのリスク因子および／または診断手法の内のいずれか1つ以上に基づいてもよい。

【0135】

本明細書中で使用される用語「薬学的有効量」または「治療上有効量」およびこれらの類似語は、特定の病態（たとえば、疾患、障害など）、もしくはその症状の内の1つ以上を治療し、かつ／またはその病態の発現を予防するために十分な量の製剤を指す。癌に関しては、薬学的または治療上有効な量は、特に、腫瘍を収縮させ、または腫瘍の増殖率を減少させるために十分な量を含む。

【0136】

本発明の特定の化合物は 7ニコチン性受容体のアゴニストである一方で、特定の化合物は 7ニコチン性受容体アンタゴニストである。アゴニスト／アンタゴニストの活性の決定は、特に本明細書中に提供される技術を考慮して、当業者に知られている技術を用いて達成できる。化合物がニコチン性アゴニストかアンタゴニストかどうかを判定する最も直接的な方法は、この化合物への暴露の結果として活性化されたnAChRイオンチャネルにより引き起こされるイオンの流れを測定することである。特定の哺乳類のnAChRを発現する多くの細胞系が、このような使用に利用可能である。イオンの流れまたは細胞内カルシウム濃度の変化は、放射線同位体で標識したイオンを用いて、またはいくつかの場合では、カルシウムイオンイメージング（nAChRはナトリウムおよびカリウムイオンと同様にカルシウムイオンに対しても透過性を有する）により測定できる。さらに、全てのイオンの正味の流れを、電気生理学的に、恐らくはnAChR化合物の機能的特性を評価する従来の方法により測定できる。本願において、本発明者らは、カエル（アフリカツメガエル）卵母細胞中に特定のnAChRのメッセンジャーRNAを一時的に遺伝子導入し、数日間にわたりmRNAを注射してnAChRサブユニットを容易に発現させた。化合物の急速な適用に対する灌流した卵母細胞の応答を、標準的な二つの微小電極電圧クランプ法を用いて測定した。この方法では、1つの細胞内電極で、大きな外部電極に対する内部ポテンシャルを測定し、もう一方の細胞内電極を使用して、所定の細胞内電圧（通常 - 60ミリボルト）に細胞膜ポテンシャルを維持するために必要な電流を通過させる

10

20

30

40

50

。ニコチン性受容体が、アゴニストにより刺激されると、-60mVで膜ポテンシャルをクランプするのに必要な内向き電流が、時間の関数として記録され、数百ミリ秒にわたるピーク電流または統合された電流が、nAChR活性化の評価に用いられる。電流応答は常に、標準的な濃度のアセチルコリン（7受容体に対して通常1,000マイクロモル濃度）に対する応答と比較して測定した。濃度応答曲線を作成するために濃度あたり最低3つの卵母細胞を使用して、濃度の上昇を測定した。化合物により生成され得る最大標準電流の50%を生成するために必要な化合物濃度を、改良したヒル方程式を用いた曲線適合により測定した。このEC₅₀は、アゴニストの活性に反比例する測定値であり、EC₅₀が低くなるほど、活性が高い。化合物が刺激性ではない場合、そのアンタゴニストとしての能力を、標準的なAch較正パルス(Ach calibrating pulse)で異なる濃度を同時に適用することにより測定した。半数阻害濃度(IC₅₀)はこのように測定した。IC₅₀濃度が低いほど、化合物の阻害活性が高い。

10

【0137】

当業者により理解されるものであるが、本明細書に記載される化合物は、7ニコチン性受容体のアゴニスト（部分アゴニストおよび完全アゴニストを含む）、またはアンタゴニストとして同定された場合、本明細書に記載される病態などの、7ニコチン性受容体のアゴニズムまたはアンタゴニズムにより媒介される病態（たとえば疾患または障害）の治療および/または予防に使用できる。たとえば、アンタゴニストは、血管新生の低減が望ましい（たとえば、黄斑変性症および関連する病態（たとえば、加齢黄斑変性症ならびに網膜および/または脈絡膜の異常型血管新生により特徴付けられる他の病態、または増殖網膜症））、癌または異常な増殖などに関連した他の病態などの治療に使用できる。7ニコチン性受容体アンタゴニストを用いた治療に適するさらなる病態は、当業者に知られており、たとえば、国際特許公開公報第03/068208号に記載されており、この開示は、本明細書中に参照として援用される。

20

【0138】

同様に、7ニコチン性受容体アゴニストである化合物は、7ニコチン性受容体の機能を刺激することが望ましい病態で使用できる。たとえば、血管新生の刺激が治療効果（たとえば、糖尿病性潰瘍、非治癒性の創傷などの創傷治癒）として示される場合およびニコチン性受容体の欠如が神経変性病態および認知障害（たとえば、ADおよび統合失調症など）において示唆される場合などである。7ニコチン性受容体完全アゴニストまたは部分アゴニストを用いた治療に適する追加的な病態は、当業者に知られており、たとえば、米国特許第6,417,205号、第6,720,340号、第5,977,144号、第5,741,802号および米国特許公開公報第2005/004550号に記載されており、これらの開示は、その全体が本明細書中に参照として援用される。

30

【0139】

特定の実施形態において、薬学的に有効な量は、個体に予防的に投与される場合に、この病態を予防するために十分な量である。

【0140】

本明細書中に記載される化合物ならびにその医薬製剤および方法は、単独、または他の治療様式（たとえば、治療される病態を治療もしくは予防するために使用される追加的な薬剤および/または追加的な治療法の投与、もしくはその組み合わせを用いた補助療法）と併用して（たとえば、他の治療様式の前、他の治療様式と同時、または他の治療様式の後に）使用してもよい。たとえば、本化合物は、本明細書に記載されかつ当業者に知られており、かつ/または現在治療法として利用可能な1つ以上の追加的な医薬品（治療剤とも呼ばれる）と併用してもよい。本明細書で使用される用語「追加的な治療法」は、医薬品を使用しない本明細書に記載される病態の治療（たとえば、増殖性網膜症用には、熱レーザー光凝固、光線力学的療法などの内の1つ以上、癌用には、手術、放射線療法などの内の1つ以上）を指す。医薬品および/または追加的な治療法を併用する場合、これらは、本明細書に記載されるように、独立して、本化合物またはその医薬製剤の投与前、投与と同時に、または投与後に使用されてよい。

40

50

【0141】

本明細書に記載される化合物または医薬製剤は、本明細書に記載され、当業者に知られるように、1つ以上の医薬品を、副作用反応の発生および／もしくは重症度をさらに低減するための、および／またはそれらの臨床症状の発症および／もしくは重症度をさらに低減するための1つ以上の追加的な薬剤と併用して投与でき、または本明細書に記載されるように補助療法と併用して（療法前、療法と同時、または療法後に）投与できる。本明細書に記載される化合物またはその医薬製剤は、本明細書に記載される1つ以上の医薬品の投与の前、投与と同時、または投与の後に投与してもよい。また、本明細書に記載されるこれらの製剤は、病態または治療レジメンのいずれかに関連した症状を軽減する薬剤と併用して（たとえば、投与前、投与と同時、また投与後に）投与してもよい。

10

【0142】

本明細書に記載される化合物または医薬製剤の投与と併用する1つ以上の外科手術および／または追加的な薬剤の最適な組み合わせは、個体に基づき、かつ本明細書に記載されるものを含む特定の個体に影響する多様な要因を考慮して、主治医により決定することができる。

20

【0143】

本発明の別の態様は、細胞において7ニコチン性受容体を選択的に刺激する方法を提供する。本方法は、本発明の化合物の有効量と細胞を接触させることを含む。1つの実施形態において、本化合物は、式（I II - A）の化合物である。別の実施形態において、本化合物は、式（IV）の化合物である。

20

【0144】

また、本発明は、細胞において7ニコチン性受容体を選択的に阻害する方法を提供する。本方法は、本発明の化合物の有効量と細胞を接触させることを含む。

【0145】

本発明の別の態様は、細胞において4-2nAChRを選択的に阻害する方法を提供する。本方法は、本発明の化合物の有効量と細胞を接触させることを含む。1つの実施形態において、本化合物は、式（I II - A）の化合物である。別の実施形態において、本化合物は、式（IV）の化合物である。

30

【0146】

また、本発明において、上述の目的のため、3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-4(S)-メチル-アナバセイン（“3-(DMXB)-4(S)-Me-A”）；3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-d1-5-メチル-アナバセイン（“3-(DMXB)-5(S)-Me-A”）および“3-(DMXB)-5(S)-Me-A”的ラセミ混合物；3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-6(S)-メチル-アナバセイン（“3-(DMXB)-6(S)-Me-A”）；3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-d1-4,6-ジメチルアナバセイン；ならびに3-(4-アミノベンジリデン)-6(S)-メチル-アナバセイン（“3-(4アミノB)-6(S)Me-A”）などの1つ以上の化合物を使用する。

30

【0147】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、(1S,5R,E)-4-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-3-(ピリジン-3-イル)-2-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エン（“3-(DMXB)-4(R),6(S)-EA”）もしくは3-(4-アミノベンジリデン)-4(R),6(S)-エチレン-アナバセイン（“3-(4アミノB)-4(R),6(S)-EA”）、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、クラスレート、多形体、ステレオアイソマー、エナンチオマー、またはこれらの組み合わせである。

40

【0148】

治療条件

本発明は、多くの適用に有益であり、特に、7ニコチン性受容体活性を増大させることに利点のある疾患または障害の治療に有益であると予測される。7受容体の損失は、

50

A D の進行において起こり、統合失調症においてはこの受容体のサブタイプの発現が不足した状態となる。7アゴニスト様3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-アナバセイン(DMXBA)を慢性的に投与することにより、細胞表面に機能的な7受容体の発現を増加させることができることが示された。したがって、7に選択的な薬剤を慢性的に投与することは、7の数および応答性のアップレギュレーションが起こる前よりも非常に高い効果を有し得る。応答性のアップレギュレーションは本発明の化合物単独により、または薬学的に許容可能な適切な形態での本化合物の併用により起こると予測される。アナバセイン構造に基づくこれらの新規7アゴニストおよびアンタゴニストの潜在的な適用は、全身的に作用する抗増殖剤、抗炎症剤および創傷治癒薬剤の開発の可能性のみならず、nAChRが関与する神経変性疾患、神経発達疾患、および中毒疾患の治療処置を含む。特に、アナバセイン化合物の極性およびイオン化を変えることにより、中枢神経系に顕著に侵入することなく末梢(血液および間質液)コンパートメントへの薬剤適用および局在化が可能になることが示される。

10

20

30

【0149】

死亡時のADの脳においてnAChRの数は、正常な老齢の脳と比較して非常に減少している。神経変性は、より高度な精神機能に関連する新皮質および海馬領域に最も多く見いだされる。最も多い2つのnAChRのサブタイプは、7サブタイプに対しては放射線標識したヘビ毒素ブンガロトキシンを使用し、42nAChRサブタイプに対しては放射線標識した(S)-ニコチンまたはシチシンを使用して別々に測定可能である。近年のAD脳の研究によって、新皮質におけるニコチン性アゴニストとの結合部位の大きな損失が、42nAChRの顕著な減少およびはるかに小規模な7nAChRの減少に関連することが示された。In situハイブリダイゼーションまたはモノクロナル抗体を用いた解析によると、同年齢の対照群と比較して、ADの皮質において4(40%)および7(17%)の両方のサブユニットタンパク質の発現が減少している。アルツハイマー病患者においては7nAChRの減少はより小さいため、残存する受容体の機能を刺激できる治療剤が魅力的な標的である。

20

30

【0150】

アミロイド前駆体タンパク質(APP)の異常な切断を介して形成されるアミロイド₁₋₄₂などの有害なペプチドが、ADの原因となり得る。APPは、多くの組織および臓器中の細胞表面に局在する膜貫通型タンパク質である。このタンパク質の正確な機能は知られていないが、神経細胞増殖および移動に関与する遺伝子スイッチとされている。アミロイド₁₋₄₀は、ピコモル濃度で正常な対象の脳および脳脊髄液中に存在する。AD患者では、アミロイド₁₋₄₂のレベルの上昇が証明されており、これは、神経に毒性効果を示す。このアミロイド₁₋₄₂ペプチドは、自身のらせん形状を損失し、他のタンパク質と原線維を形成し、それらをより溶解しにくくさせ得る。これらの原線維は他の原線維と結合するため、アルツハイマー病を患う人において高濃度で見いだされるアミロイドブラークが、最終的に形成される。ADに関連する神経変性は、まだ同定されていない可溶性形態または不溶性形態のいくつかのアミロイドに関与するとされている。

30

40

【0151】

アルツハイマー病(AD)における7nAChRのより直接的な関与の証拠は、死後のAD海馬からの試料中の7受容体とアミロイド₁₋₄₂との免疫共沈降により示唆されるように、アミロイド₁₋₄₂の7受容体に対する結合能である。さらに、7アンタゴニストおよびアミロイドは、異種的に発現させた7受容体と競合して結合する。もしも7受容体が、アミロイド₁₋₄₂の神経毒性に対する受容体であるならば、アミロイドのこの受容体への結合を阻害する選択的な7nAChR完全アゴニスト、部分アゴニストまたはアンタゴニストは、ADの発症も阻害するであろう。

40

50

【0152】

CNSへの適用に加えて、本発明は、機能的な7nAChRを発現することが知られている末梢細胞である、マクロファージ、血管内皮および気管支上皮などの非神経細胞上で発現する末梢7受容体を選択的に刺激する治療剤を提供すると予測される。マクロフ

アージ 7受容体が刺激されると、TNFなどの炎症性サイトカインの分泌が阻害される。これらのサイトカインは、過剰産生されこのシステムから有効に除去されない場合、免疫反応を悪化させることが知られている。血管内皮細胞の刺激は、たとえば、血管新生を増強することが知られている。同様に、血管内皮中の7nAChRの刺激は、創傷治癒において重要な過程である新規の血管の形成（血管新生）を増進させる。他方で、主に7nAChRを発現している特定の小細胞肺癌の増殖は、ニコチン性アゴニストにより刺激でき、かつ特定のニコチン性アンタゴニストでおそらく阻害される。したがって、ADおよび統合失調症などの神経系障害を治療する有益な治療上標的として関与することに加え、非神経性細胞上の7nAChRは、炎症、外傷、欠乏性もしくは過剰性血管新生、および異常増殖（癌）を含む他の疾患状態を治療するための治療上の標的となり得る。

10

【0153】

本発明の重要な態様は、7ニコチン性受容体に対し広範なアゴニスト活性を示す多様な置換型3-アリーリデン-アナバセイン（二環式のテトラヒドロピリジン部を含む）の提供が期待できることである。考慮すべき要因は、患者の年齢、性別、および一般的な健康状態に加えて、CNSまたは体循環内の末梢神経系かどうか、または肺などの固有のアクセスを備えた臓器内に含まれるのかという治療上の標的の生体内分布と、意図した標的を介してだけでなく意図した標的以外の部位において起こり得る7薬剤の副作用と、より選択性の高いアゴニストの必要性とを含む。たとえば、全身性および他の末梢性の炎症の治療においてマクロファージ上の7受容体が標的となる場合、血液脳関門を通過しないアリーリデン-3-アリーリデン-アナバセイン（二環式テトラヒドロピリジン部を含む）化合物を使用することが有益であり得る。肺炎症の治療において、吸入器を介して直接肺腔内に投与された後、体循環系に容易に入っていかないアナバセインを利用することができる好ましいであろう。

20

【0154】

本発明の化合物はまた、以前に合成され試験された化合物よりも明らかに優れしており、かつ予測されなかった薬力学的特性および薬物動態的特性を示し得る。化合物の活性、作用、および選択性を改善するための化学基の添加により、分子上の他の反応部位が保護されて化合物が代謝されにくくなることもある。たとえば、アリーリデン環上にメトキシ置換基を含むベンジリデンアナバセインは、肝臓のシトクロム酵素P450により容易にO-脱アルキル化され、ヒドロキシ代謝物および最終的にはグルクロニド（glucuronidation）ヒドロキシ代謝物となる。他の置換基でこれらのアルコキシ基を置換することにより、活性、選択性、生物学的利用率、および/または血漿中半減期（投与した薬剤が治療上の作用のためどれだけ長く利用可能でいられるかの尺度）が改善されるであろう。したがって、7選択性をもたらす置換基の位置によってもまた、アリーリデン-アナバセインの薬物動態的特性が改善されるであろう。

30

【0155】

したがって、いくつかの実施形態において、7ニコチン性受容体により媒介される病態の治療に有益である本発明の化合物が提供される。本明細書に記載される化合物（およびその医薬製剤）で治療され得る病態は、望ましい療法が、7ニコチン性受容体の刺激（すなわち、7ニコチン性受容体アゴニストである本明細書に記載される化合物の使用）または7ニコチン性受容体の阻害（すなわち、7ニコチン性受容体アンタゴニストである本明細書に記載される化合物の使用）を含む病態を含む。

40

【0156】

特定の化合物が7ニコチン性受容体のアゴニスト（部分アゴニストまたは完全アゴニストを含む）またはアンタゴニストであるかどうかを含む、本明細書に記載される化合物の活性および/または選択性は、当業者に知られている方法、特に、本明細書中に提供される技術を考慮して決定できる。本発明の化合物を特徴付ける方法は、たとえば、米国特許第5,581,785号、第5,741,802号、第5,977,144号、および第6,630,491号に見出すことができ、これらの開示は参照として本明細書中に援用される。

50

【0157】

特定の実施形態において、*7ニコチン性受容体アゴニスト*である本発明の化合物は、たとえば、神経病態（たとえば、AD、パーキンソン病、血管性認知症、加齢関連認知低下（AACD）、軽度認知障害（MCI）、AIDS関連認知症、統合失調症、双極性障害、覚せい剤中毒（たとえば、コカイン、アンフェタミンなどに対して）、精神病（たとえば、躁鬱病（manic psychose）など）、認知行動の増強（たとえば、学習、記憶維持の増強）、皮質細胞に対するグルタミン酸塩誘発毒性、炎症（たとえば、末梢性マクロファージ中の*7受容体*の刺激など）、血管新生の刺激により治療可能な病態（たとえば、創傷治癒（たとえば、糖尿病性潰瘍、糖尿病性ではない創傷など））および

10 *7ニコチン性受容体*の刺激により治療可能であると知られている他の病態（たとえば、米国特許第5,581,785号、第5,741,802号、第5,977,144号、および第6,630,491号に記載される病態）を含む、*7ニコチン性受容体*の刺激により治療可能な病態の治療に使用してもよい。

【0158】

さらにまた、*7ニコチン性受容体*のアゴニズムは、限定するものではないが、炎症性腸疾患（限定するものではないが、潰瘍性大腸炎、壞疽性膿皮症、およびクーロン病を含む）、過敏性腸症候群、痙攣性ジストニア、慢性疼痛、急性疼痛、セリアックスプルー、囊炎、血管収縮、不安症、パニック障害、うつ病、双極性障害、自閉症、睡眠障害、時差ぼけ、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、認知機能不全、耳鳴症、高血圧、過食症、食欲不振症、肥満、心律動異常（cardiac arrhythmias）、胃酸の過剰分泌、潰瘍、褐色細胞腫、進行性筋上性麻痺（progressive supramuscular palsy）、薬物依存および中毒（たとえば、ニコチン（および／またはタバコ製品）、アルコール、ベンゾジアゼピン、バルビツレート、オピオイドもしくはコカイン依存または中毒）、頭痛、脳卒中、外傷性脳損傷（TBI）、ハンチントン舞蹈病、遅発性ジスキネジア、運動亢進症、失認症、多発脳梗塞性認知症、加齢関連認知低下、欠神てんかんの小発作を含むてんかん、老年認知症、注意欠陥多動性障害（ADHD）ならびにトゥーレット症候群を含む、追加的な病態に関連するとされている。

【0159】

特定の実施形態において、治療される病態は神経変性病態である。たとえば、AD、パーキンソン病、血管性認知症、AACD、MCI、AIDS関連認知症、統合失調症、双極性障害、覚せい剤中毒（たとえばコカイン、アンフェタミンなどに対しての中毒など）、精神病（たとえば躁鬱病など）である。いくつかの実施形態において、治療される病態は、AD、パーキンソン病、または血管性認知症である。他の実施形態において、この病態は、統合失調症である。

【0160】

炎症とは、感染症に対抗するため身体で使用されるいくつかの機構の内の1つであり、通常の状態では、疾患の原因または異物の侵入を軽減または除去するために十分な時間の間のみ動員される。免疫反応の一部は、マクロファージの活性化である。これらの細胞は、炎症を増大させる分子の発現を誘導する腫瘍壞死因子（TNF）などのサイトカインを放出する。

【0161】

40 残念ながら、この免疫反応は、必要とする場所に必ず限定されているわけではない。このことにより、敗血症（たとえば、TNFおよび細菌が、感染症と戦うために漸加され、全身性の血液循環に入る）が引き起こされ、またはこの免疫系が、保護されるべき身体を攻撃し始めるかもしれない。クーロン病、特定の形態の関節炎およびさらには心疾患などの慢性炎症障害は、現在では炎症により誘発されると考えられている。さらに、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、膜性腎症、自己免疫性多腺性内分泌不全症、自己免疫性甲状腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、アディソン病、インスリン依存性糖尿病などを含む多くの疾患が、自己免疫反応から生じると今では考えられている。また、特定の臓器の急性炎症を、同じ *7nAChR*アゴニストで治療してもよい。

10

20

30

40

50

【0162】

したがって、いくつかの実施形態において、 γ ニコチン性受容体アゴニストである本発明の化合物を、ある症状または前兆としての炎症を含む病態の治療に使用してもよい。たとえば、いくつかの実施形態において、治療される病態は自己免疫病態である。特定の実施形態において、この病態は、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、膜性腎症、自己免疫性多腺性内分泌不全症、自己免疫性甲状腺炎、特発性血小板減少性紫斑病、アディソン病またはインスリン依存性糖尿病である。

【0163】

炎症および自己免疫疾患の治療のための γ nAChRに選択性のある薬剤として開発される本発明の化合物はアゴニストである。通常はマクロファージ上の γ 受容体が迷走神経性放出型のアセチルコリンにより刺激され、このことがマクロファージからのTNF分泌を阻害しているため、迷走神経を γ 欠損マウス中で(TNFを産生するために)刺激すると、免疫賦活性のリボ多糖に対する炎症応答が過剰になるという研究があり、これらの研究よりマクロファージ上の γ 受容体とサイトカイン分泌(TNF、IL-4、IL-6)との関係が決定されている。したがって、マクロファージ上に存在する γ 受容体は、末梢系中のマクロファージが過度に増殖した場合、新規化合物を使用することにより炎症を制御するための優れた標的とみなされる。本発明のいくつかの化合物は、敗血症などの末梢系の炎症の治療に使用するための標的となる。選択された化合物は、血液脳関門を通らず、したがって、中枢神経系の外側に維持される。

10

【0164】

γ ニコチン性受容体アゴニストは、創傷治癒および不適切な組織灌流が起きている他の病態において血管新生を刺激するのに有益であり得ると考えられている。新しい組織は有効に機能するために強力な血液供給を必要とし、十分な酸素供給が不足している組織は壊死する可能性がある。新血管の発達は、損傷した心臓組織の修復において非常に重要である。脳は、脳卒中および血管性認知症を含む数種類の発作が起こる部位であり、加齢した脳では多くの微小血管が減少している(Uspenskaia, et al., 2004)。したがって、特定の場合においては、脳の血管新生を刺激させ血流および血液分布を増大させるために、大脳の基底膜中の微小血管を本発明の薬剤で標的することが有益であり得る。

20

【0165】

したがって、いくつかの実施形態において、 γ ニコチン性受容体アゴニストである本発明の特定の化合物を、血管新生を刺激することにより治療可能である病態を治療する際に使用してもよい。たとえば、いくつかの実施形態において、治療される病態は創傷である。特定の実施形態においてこの創傷は糖尿病性潰瘍である。他の実施形態において、この創傷は、非糖尿病性の個体の治癒していない創傷である。治療され得る追加的な病態は、米国特許第6,417,205号および第6,720,340号に記載される病態を含み、これらの開示は、本明細書中に参照として全体に援用される。たとえば、本発明の特定の化合物は、 γ ニコチン性受容体アゴニストであり、冠状動脈、末梢血、または他の閉塞性動脈の疾患の治療における血管新生を増大させるため、ならびに創傷治癒を増大させるため、および外科移植した組織または臓器(たとえば皮膚片または再び接着させた肢)の血管新生を改善するための治療上の手法として使用してもよい。

30

【0166】

特定の実施形態において、本発明の特定の化合物は、 γ ニコチン性受容体アンタゴニストであり、たとえば、血管新生の阻害により治療可能な病態(たとえば、増殖網膜症、たとえば、黄斑変性症(加齢性黄斑変性症など、未熟児網膜症など、およびたとえば、本明細書中に参照として全体が援用される国際特許公開公報第03/068208号に記載される病態を含む、癌などの過剰増殖に関連する病態)を含む γ ニコチン性受容体の阻害により治療可能な病態の治療に使用してもよい。

40

【0167】

たとえば、 γ ニコチン性受容体アンタゴニストである本発明の化合物での治療により

50

軽減可能な疾患および障害は、限定するものではないが、癌と、アテローム性動脈硬化と、糖尿病性網膜症などの増殖網膜症と、加齢黄斑症と、後水晶体線維増殖症と、慢性関節炎と共に見られる過剰な血管結合組織の増殖と、乾癬と、血管腫などの血管奇形などを含む。

【0168】

本方法は、細胞腫、肉腫、白血病、およびリンパ腫を含む原発性および転移性固形腫瘍の治療に有益である。特定の目的は、血管新生部位で発症する腫瘍の治療である。したがって、本方法は、限定するものではないが、脳、結腸、直腸、肺、中咽頭、下咽頭、食道、胃、脾臓、肝臓、胆嚢および胆管、小腸、尿路（腎臓、膀胱および尿路上皮を含む）、女性生殖器官（絨毛癌および妊娠性絨毛疾患だけでなく子宮頸部、子宮、および卵巣を含む）男性生殖器官（前立腺、精嚢、精巣および生殖細胞腫瘍を含む）、内分泌腺（甲状腺、副腎、および下垂体）、ならびに皮膚の細胞腫と、血管腫と、黒色腫と、肉腫（カポジ肉腫ならびに骨および軟組織から生じるものを含む）と、脳、神経、目、および髄膜の腫瘍（星状細胞腫、神経膠腫、神経膠芽腫、網膜芽細胞腫、神経腫、神経芽細胞腫、シュワントム、および髄膜腫を含む）とを含むいずれかの新生物（neoplasm）の治療に有益である。また、本方法は、白血病（すなわち緑色腫、形質細胞腫およびラーク、ならびに菌状息肉腫の腫瘍ならびに皮膚性T細胞リンパ腫／白血病）などの造血器腫瘍から生じる固形腫瘍の治療と、リンパ腫（ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫）の治療とに有益である。さらに、本方法は、単独で使用または放射線療法および／または他の化学療法の薬剤と併用した場合上述の腫瘍の転移の低減に有益である。

10

20

30

【0169】

本発明の方法を使用した治療に適する他の疾患および障害は、リュウマチ性、免疫性、および変形性関節症と、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植後拒絶反応、後水晶体線維増殖症、血管新生線内障、ルベオーシス、黄斑変性症、低酸素症、感染症または外科的処置に関連する眼の血管新生による網膜血管新生、および他の眼の異常な血管新生病態などの多様な眼疾患と、乾癬などの皮膚疾患と、血管腫などの血管疾患および動脈硬化プラーク内の毛細管増殖と、Osler-Weber症候群と、プラークの新血管新生と、毛細血管拡張症と、血友病性関節症（hemophilic joints）と、血管性線維と、過度の創部肉芽形成（ケロイド）とを含む。

【0170】

血管新生の阻害は、腫瘍細胞増殖および網膜（黄斑）変性のいくつかの形態などの特定の医学的病態において望ましい。新規血管の増殖が固形腫瘍の増殖に必要であるため、7nAChRアンタゴニストは血管新生阻害に有益であり得る。極性であり、かつ／またはイオン化し、かつ／または分子に薬物動態的利点を与えその投与区画への拡散を限定する複合糖質またはポリエチレングリコールなどの別の不活性分子に接合するアナバセイン

7nAChRアンタゴニストは、特定の病態を治療する血管新生阻害剤として有益であるかもしれない。このようなアリーリデン アナバセイン型 7nAChRアンタゴニストは、より高い反応選択性を得るために、腫瘍を灌流する動脈血に直接投与することもできる。

40

【0171】

したがって、いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、7ニコチン性受容体アンタゴニストであり、増殖性神経障害の治療に使用されてもよい。

【0172】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、7ニコチン性受容体アンタゴニストであり、増殖性疾患の治療に使用されてもよい。

【0173】

本明細書中で使用される「選択的に結合する」、「選択的な結合」およびこれらと類似する文言は、別の種類のアセチルコリン受容体に比べ1種のニコチン性アセチルコリン受容体（たとえば、7nAChR対42nAChR）と好ましく結合するアナバセイン化合物を指す。Kiは、親和性と反比例する測定値であるため、7nAChR対4

50

2 n A C h R に対する化合物の結合選択性は、4 2 n A C h R への結合に対する K_i を 7 n A C h R への結合に対する K_i で割ることにより表される。1つの実施形態において、本発明の化合物は、4 2 n A C h R に比べ 7 n A C h R と選択的に結合する。本発明の化合物の 4 2 n A C h R を上回る 7 n A C h R に対する選択性は、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または 15 以上である。別の実施形態において、本発明の化合物は、7 n A C h R に比べ 4 2 n A C h R と選択的に結合する。本発明の化合物の 7 n A C h R を上回る 4 2 n A C h R に対する選択性は、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または 15 以上である。10 7 および 4 2 n A C h R に対する結合（これら各受容体への相対結合を含む）は、特に本明細書中に提供される教示を考慮し、当業者に知られる方法を使用して当業者により決定できる。特に、選択的結合性を決定するために使用されるアッセイは、Marks および Collins による（7受容体結合に対する）「¹²⁵I」ブンガロトキシンの実験および米国特許公開公報第2009/0215705号に記載されるものを使用したPabreza による（4 2 に対する）の [3H]シチシンの実験を修正した方法である。

【0174】

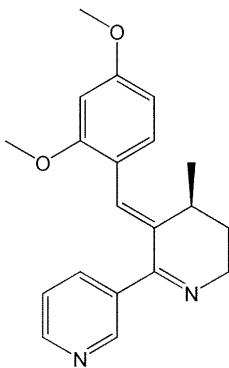
特定の実施形態において、本発明の化合物は、3 - (DMXB) - 4 (R) , 6 (S) - EA、3 - (4 OHB) - 4 (R) , 6 (S) - EA、3 - (DMXB) - 4 (S) , 6 (R) - EA、d1 - 3 - (4 - ヒドロキシベンジリデン) - 4 , 6 - エチレンアナバセイン、3 - (アリーリデン) - 4 , 6 - エチレン - アナバセイン、d1 - 3 - (2 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - 4 , 6 - エチレンアナバセイン（遊離塩基）、3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシシンナミリデン) - 4 (R) , 6 (S) - エチレンアナバセイン（遊離塩基）、3 - (5 - アセトキシフルフリリデン) - 4 (R) , 6 (S) - エチレンアナバセイン（遊離塩基）、3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イリデン) - 4 (R) , 6 (S) - エチレンアナバセイン（遊離塩基）、および 3 - (4 - アミノベンジリデン) - 4 (R) , 6 (S) - EA”）などを含む。20

【0175】

さらにまた、本発明は、

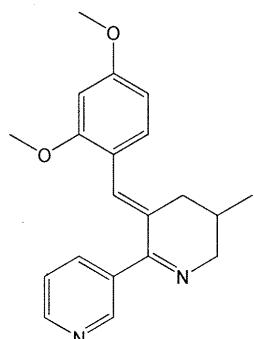
a) 3 - (2 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - 4 (S) - メチル - アナバセイン（“3 - (DMXB) - 4 (S) - Me - A”）30

【化82】



、b) 3 - (2 , 4 - ジメトキシベンジリデン - d1 - 5 - メチル - アナバセイン（“3 - (DMXB) - 5 (R) - Me - A” および “3 - (DMXB) - 5 (S) - Me - A” のラセミ混合物）40

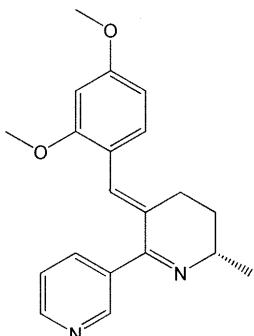
【化83】



10

、c) 3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-6(S)-メチル-アナバセイン(“3-(DMXB)-6(S)-Me-A”)

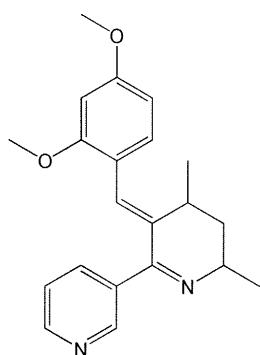
【化84】



20

、e) 3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-d1-4,6-ジメチルアナバセイン

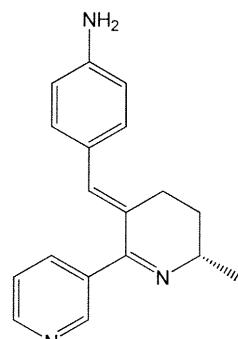
【化85】



30

、およびf) 3-(4-アミノベンジリデン)-6(S)-メチル-アナバセイン(“3-(4アミノB)-6(S)Me-A”):

【化86】



40

などの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、クラストレート、多形体、ステレオアイソマー、エナンチオマー、もしくはそれらの組み合わせを含む。

【0176】

特定の実施形態において本化合物は、3-(DMXB)-4(R), 6(S)-EA、

50

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、クラスレート、多形体、ステレオアイソマー、エナンチオマー、もしくはそれらの組み合わせである。

【0177】

別の実施形態において、本化合物は、3-(4-アミノベンジリデン)-4(R), 6(S)-エチレン-アナバセイン(“3-(4アミノB)-4(R), 6(S)-EA”)、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、クラスレート、多形体、ステレオアイソマー、エナンチオマー、もしくはそれらの組み合わせである。

【0178】

化合物、製剤および用量

本明細書に記載される化合物またはその医薬組成物もしくは医薬製剤は、一般的に、意図する結果を達成する有効量、たとえば治療される特定の病態を治療または予防するための有効量で使用される。本化合物またはその医薬組成物/製剤は、治療上の利益を達成するため、治療のために投与されてもよい。「治療上の利益」は、治療される基礎症状の根絶もしくは回復、および/または、未だに基礎疾患を罹患している可能性があるにも関わらず、患者が気分もしくは病態の改善を報告するような、基礎疾患に関連する1つ以上の症状の根絶または回復を意味する。また、治療上の利益は、改善が認められたかどうかにかかわらず、この病態の進行を停止または遅くさせることをも含む。

10

【0179】

本化合物またはその医薬組成物/製剤の有効量を投与するために投与される組成物/製剤の量は、たとえば、治療される特定の病態、投与の頻度、投与される特定の化合物またはその医薬組成物/製剤、治療される病態の重症度、個体の年齢、体重および一般的な健康状態、治療される個体が経験した副作用などを含む様々な要因に依存する。有効用量の決定は、本明細書に提供される教示を考慮し当業者の能力の範囲内である。

20

【0180】

本化合物は、任意の適切なキャリアー物質中に任意の適切な量で含まれていてもよく、一般的に、本組成物の総重量の1~95重量%の量で存在する。本組成物は、非経口(たとえば、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内)投与経路に適した剤形で提供されてもよい。本医薬組成物は、従来の薬務により製剤化してもよい(たとえば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 および Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New Yorkを参照)。

30

【0181】

動物モデルと比較してヒトの用量を修正することが当業者にとって常法と認識されているように、ヒトの用量は、マウスで使用した化合物の量から推定することにより最初に決定することができる。特定の実施形態において、本化合物の用量は、約1mg/kg体重~約5000mg/kg体重、または約5mg/kg体重~約4000mg/kg体重、または約10mg/kg体重~約3000mg/kg体重、または約50mg/kg体重~約2000mg/kg体重、または約100mg/kg体重~約1000mg/kg体重、または約150mg/kg体重~約500mg/kg体重の間で変動し得る。他の実施形態において、この用量は、約1、5、10、25、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2500、3000、3500、4000、4500、または5000mg/kg体重であってもよい。他の実施形態において、この化合物の用量は、約5mg/kg体重~約20mg/kg体重の範囲であってもよい。他の実施形態において、この用量は、約8、10、12、14、16または18mg

40

50

/ kg 体重であってもよい。当然この用量は、このような治療プロトコルを日常的に行うため、初期の臨床試験の結果および特定の患者の必要性に依存して、増減して調整してもよい。

【0182】

本発明による医薬組成物は、投与時に実質的に即座にまたは投与後任意の所定の時間または期間に、本活性化合物を放出するよう製剤化されてもよい。後者の種類の組成物は一般的に徐放製剤として知られており、(i)長期間にわたり体内に実質的に一定の薬剤の濃度を作り出す製剤、(ii)所定の時間のずれの後、長期間にわたり体内に実質的に一定の薬剤の濃度を作り出す製剤、(iii)活性物質の血漿レベルの変動(のこぎり状動的パターン(sawtooth kinetic pattern))に関連する望ましくない副作用を最小化し体内での比較的一定な有効レベルを維持することにより、所定の期間の間作用を持続させる製剤、(iv)たとえば徐放組成物を胸腺に隣接させる、または胸腺と接触させる空間配置により作用を限局する製剤、(v)用量が、たとえば、1週間ごとまたは2週間ごとに投与されるように、都合のよい投薬が可能となる製剤、および(vi)特定の細胞種(たとえば新生細胞)へ治療剤を送達するキャリアーまたは化学誘導体を使用することにより新生組織形成を標的とする製剤、を含む。いくつかの適用では、徐放製剤により、血漿レベルを治療レベルで維持している間は、頻繁な投与の必要性がなくなる。

10

【0183】

問題となる本化合物の放出速度が代謝速度を上回るような徐放となるように、多くの戦略を取ることができる。1つの例では、徐放は、たとえば、多様な種類の徐放組成物およびコーティングを含む、多様な製剤パラメータおよび成分の適切な選択により確立される。したがって、本治療剤は適切な賦形剤を用いて医薬組成物へと製剤化され、この医薬組成物は投与時に制御された方法で本治療剤を放出する。例として、単一または複数の単位の錠剤またはカプセル組成物、油溶液、懸濁剤、エマルジョン、マイクロカプセル、微粒子、分子複合体、ナノ粒子、パッチ、およびリポソームが挙げられる。

20

【0184】

本発明の化合物(および、たとえば化学療法剤、抗血管形成剤、血管形成促進剤(pro-angiogenesis agent)などの本明細書に記載されるいすれかの追加的な薬剤)を含む組成物は、経口的、非経口的、腹腔内、皮内または筋肉内投与を含む、いくつかの方法で投与されてもよい。注射に適した医薬形態は、溶液または分散物を即座に調製するための無菌性水性溶液または分散物を含む。すべての場合、この形態は無菌性でなければならず、容易に注射することができる程度に流動的でなければならない。この形態は製造および保存条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の汚染作用から保護されなければならない。キャリアーは、たとえば、水、エタノール、ポリオール(たとえばグリセロール、プロピレン、グリコールおよび液体ポリエチレングルコールなど)、それらの適切な混合物、ならびに野菜油を含む溶媒または分散媒体であつてよい。適切な流動性は、レシチンなどのコーティングの使用により、分散物の場合必要とされる粒径の維持により、および界面活性剤の使用により、維持できる。微生物の作用の予防は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどの多様な抗菌剤および抗真菌剤により行える。多くの場合、等張剤は、たとえば、糖または塩化ナトリウムを含んでもよい。注射可能な組成物の持続的吸収は、たとえば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゲラチンなどの、吸収を遅らせる薬剤の組成物の使用によりもたらすことができる。

30

【0185】

無菌の注射可能な溶液は、上に列挙される多様な他の成分を備えた適切な溶媒中に有効量の活性化合物を組み込むことにより調製され、必要に応じてその後滅菌的に濾過される。概して、分散物は、基本的な分散媒体および上に列挙された必要な他の成分を含む無菌的なビヒクル中に、滅菌した多様な活性成分を組み込むことにより調製される。無菌の注射可能な溶液を調製するための無菌粉末の場合、好ましい調製方法は、活性成分および任

40

50

意の追加的な望ましい成分の粉末を前もって滅菌濾過したそれらの溶液から回収する真空乾燥および凍結乾燥技術である。

【0186】

また、経口剤形も考慮される。経口投与に適した本発明の医薬組成物は、限定するものではないが、錠剤（たとえば、かみ碎ける錠剤）、カプレット、カプセルおよび香料のついたシロップなどの液体を含む個別の剤形として調製できる。所定量の活性成分を含む剤形は、薬学の良く知られている方法により調製されてもよい。たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18th ed., Mack Publishing Co., Easton, PAを参照されたい。

10

【0187】

本発明の典型的な経口剤形は、従来の薬学配合技術により、本活性成分を混合物中で少なくとも1つの賦形剤と組み合わせることにより調製される。賦形剤は、投与のために望ましい調製物の形態に応じて幅広い様々な形態をとることができる。たとえば、経口的な使用に適した液体、またはエアロゾル剤形は、限定するものではないが、水、グリコール、油、アルコール、香料剤、保存剤、および着色剤を含む。固体の経口剤形（たとえば粉体、錠剤、カプセル、およびカプレット）の使用に適した賦形剤の例は、限定するものではないが、スター、糖、結晶セルロース、セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、および崩壊剤を含む。

20

【0188】

投与が簡単であるため、錠剤およびカプセルは、最も有益な経口剤形を代表し、この場合、固体の賦形剤が使用される。望ましい場合には、標準的な水性または非水性技術により錠剤をコーティングできる。このような剤形は、任意の薬学の方法により調製できる。一般的に医薬組成物および剤形は、液体キャリアー、細かく碎粉した固体キャリアー、またはその両方と活性成分を均一かつ密接に混合した後、必要ならば望ましい形に生成物を成形することにより調製される。

30

【0189】

たとえば、錠剤は、圧縮または成形により調製できる。圧縮錠剤は、任意に賦形剤と混合した粉体または顆粒などの流動的な形態中に活性成分を適切な機械内で圧縮させることにより調製できる。成形錠剤は、適切な機械内で、不活性の液体希釈剤で湿潤させた粉体化合物の混合物を成形することにより作製できる。

30

【0190】

本発明の経口剤形に使用できる賦形剤の例は、限定するものではないが、結合剤、充填剤、崩壊剤、および潤滑剤を含む。医薬組成物および剤形の使用に適切な結合剤は、限定するものではないが、コーンスター、ポテトスター、もしくは他のスター、ゼラチン、アカシアなどの天然ゴムおよび合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、粉体のトラガント、グーガム、セルロースおよびその誘導体（たとえば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（たとえば、Nos. 2208、2906、2910）、結晶セルロース、およびそれらの混合物を含む。

40

【0191】

適切な微結晶セルロースの形態は、限定するものではないが、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105として販売されている材料（ペンシルバニア州マルクスフックのFMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Salesから入手可能）、およびそれらの混合物を含む。1つの特定の結合剤は、AVICEL RC-581として販売される微結晶セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物である。適切な無水性または低湿性の賦形剤または添加剤は、AVICEL-PH-103JおよびStar ch 1500LMを含む。

50

【0192】

本明細書に開示される医薬組成物および剤形の使用に適した充填剤の例は、限定するものではないが、タルク、炭酸カルシウム（たとえば、顆粒または粉体）、結晶セルロース、粉体セルロース、デキストラート（d e x t r a t e）、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、スターチ、デンプン、およびそれらの混合物を含む。本発明の医薬組成物中の結合剤または充填剤は、概して、本医薬組成物または剤形の約50～約99重量パーセントで存在する。

【0193】

崩壊剤は本発明の組成物に使用され、水性環境に暴露される際に崩壊する錠剤を提供する。崩壊剤を多く含みすぎる錠剤は、貯蔵時に崩壊する可能性があり、また、崩壊剤の量が少なすぎる錠剤は、望ましい速度または望ましい条件下で崩壊しない可能性がある。したがって、本活性成分の放出を有害に変更させない、多すぎず少なすぎない十分な量の崩壊剤を使用して、本発明の固体経口剤形を形成すべきである。使用される崩壊剤の量は、製剤の種類に基づき変動し、当業者により容易に識別できる。典型的な医薬組成物は、約0.5～約15重量パーセント、好ましくは約1～約5重量パーセントの崩壊剤を含む。

10

【0194】

本発明の医薬組成物および剤形に使用できる崩壊剤は、限定するものではないが、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン（c r o s s p r o v i d o n e）、ポリアクリンカリウム（p o l a c r i l i n p o t a s s i u m）、デンブングリコール酸ナトリウム、ポテトスターーチもしくはタピオカスターーチ、他のスターーチ、デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ガム、およびそれらの混合物を含む。

20

【0195】

本発明の医薬組成物および剤形に使用できる潤滑剤は、限定するものではないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉛油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、硫酸ラウリルナトリウム、タルク、水素付加した植物油（たとえば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリル酸エチル（e t h y l l a u r e a t e）、寒天、およびそれらの混合物を含む。追加的な潤滑剤は、たとえば、s y l o i dシリカゲル（メリーランド州ボルチモアのW. R. Grace Co.により製造されるA E R O S I L 2 0 0）、合成シリカの凝固エアロゾル（テキサス州ブレイノのD e g u s s a C o .により販売）、C A B - O - S I L（マサチューセッツ州ボストンのC a b o t C o .により販売される発熱性二酸化シリコン製品）、およびこれらの混合物を含む。仮に使用される場合、潤滑剤は、概して、組み込まれる医薬組成物または剤形の約1重量パーセント未満の量で使用される。

30

【0196】

本明細書中で使用されるように、「薬学的に許容可能なキャリアー」は、ありとあらゆる溶媒、分散媒体、コーティング剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸着遮効剤などを含む。薬学的に活性な物質に対してこのような媒体および薬剤を使用することは、当業者に良く知られている。任意の従来の媒体または薬剤が本活性成分と適合しない場合を除き、治療上組成物中のその使用が考慮される。また、補充される活性成分も、この組成物中に組み込むことができる。

40

【0197】

「薬学的に許容可能な」との文言は、ヒトに投与される際にアレルギー性または同様の不都合な反応を産生しない分子実体および組成物を指す。活性成分としてタンパク質を含む水性組成物の調製は、当業者に良く理解されている。概して、このような組成物は、液体溶液または懸濁液などの注射可能なものとして調製され、注射前に液体へ溶解または懸濁するのに適した固体形態としても調製できる。また、この調製物は乳化することもできる。

50

【0198】

医薬組成物もしくは剤形のpH、またはこの組成物あるいは剤形を適用する組織のpHは、1つ以上の活性成分の送達を改善するために調整されてもよい。同様に、溶媒キャリアの極性、そのイオン強度、または浸透圧を調整して送達を改善できる。ステアリン酸塩などの化合物を医薬組成物または剤形に添加して、1つ以上の活性成分の親水性または親油性を有利に変更させて送達を改善することもできる。例えばステアリン酸塩は、製剤化用の脂質ビヒクルとして、乳化剤または界面活性剤として、および送達を増大させる薬剤または浸透を増大させる薬剤として働くことができる。本活性成分の塩、水和物、または溶媒和物を使用して、結果として得られる組成物の特性をさらに調整できる。

【0199】

製剤化において、本剤形と適合可能な方法で治療上有効量の溶液が投与される。本製剤は、多様な剤形、好ましくは注射可能な溶液として簡単に投与される。

【0200】

水性溶液での非経口投与のため、たとえば、溶液は、必要な場合適切に緩衝され、希釈剤はまず十分な生理食塩水またはグルコースにより等張化される。これらの特定の水性溶液は、特に、静脈内、筋肉内、皮下、皮内および腹腔内投与に適している。これに関連して、使用できる無菌性の水性媒体は、本開示の観点から当業者に知られている。たとえば、ある投与量は、1m1の等張NaCl溶液中に溶解され、1000m1の皮下点滴療法の流体に添加されるか、提案された注入部位に注射され得る（たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition, pages 1035-1038 and 1570-1580参照）。治療される対象の病態によって、用量の変動が必要な場合がある。投与に責任を負う人物は、いずれの事象においても、個々の対象に対して適切な用量を決定する。さらに、ヒトの投与では、調製物は、FDA局の生物製剤の基準により要求される無菌性、発熱原性、一般的な安全性および純度の基準を満たさなければならない。

【0201】

キット

本発明は、本明細書に記載される疾患または障害の治療または予防のためのキットを提供する。1つの実施形態において、本キットは、単位剤形中に本発明の化合物の有効量を含む治療上または予防用組成物を含む。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、従来の治療剤と併用して提供される。他の実施形態において、本キットは、治療上または予防用組成物を含む無菌性コンテナを含む。このようなコンテナは、箱、アンプル、ビン、バイアル、チューブ、バッグ、ポーチ、ブリスター包装、または当業者に知られている他の適切なコンテナ形態であってよい。このようなコンテナは、プラスチック、ガラス、ラミネート紙、金属ホイル、または薬物の保持に適した他の物質から作製できる。

【0202】

望ましい場合、本発明の化合物は、本明細書に記載される疾患または障害を発症しているまたは発症するリスクを有する対象に本化合物を投与するための指示書と共に提供される。本指示書は、一般的に、本明細書に記載される疾患または障害の治療または予防のための本組成物の使用についての情報を含む。他の実施形態において、この指示書は、以下の、本治療剤の記載、その虚血または症状の治療または予防のための用量および投与スケジュール、事前注意、警告、表示、カウンタ表示、過剰用量の情報、副作用、動物の薬効薬理、臨床試験、および/または参照の内の少なくとも1つを含む。この指示書は、（存在する際は）コンテナ上に直接印刷されていてもよく、コンテナに適用したラベルであってもよく、または、別々のシート、パンフレット、カード、あるいはホルダーとして、コンテナ内に供給されるかコンテナと共に供給されてもよい。

【0203】

本発明の実施例

以下の実施例は、本発明のアッセイ、スクリーニング、および治療法の作製方法および使用方法の完全な開示および記載を当業者に提供するために設定されるものであり、本発

10

20

30

40

50

明者らが本発明の範囲を限定するように意図したものではない。

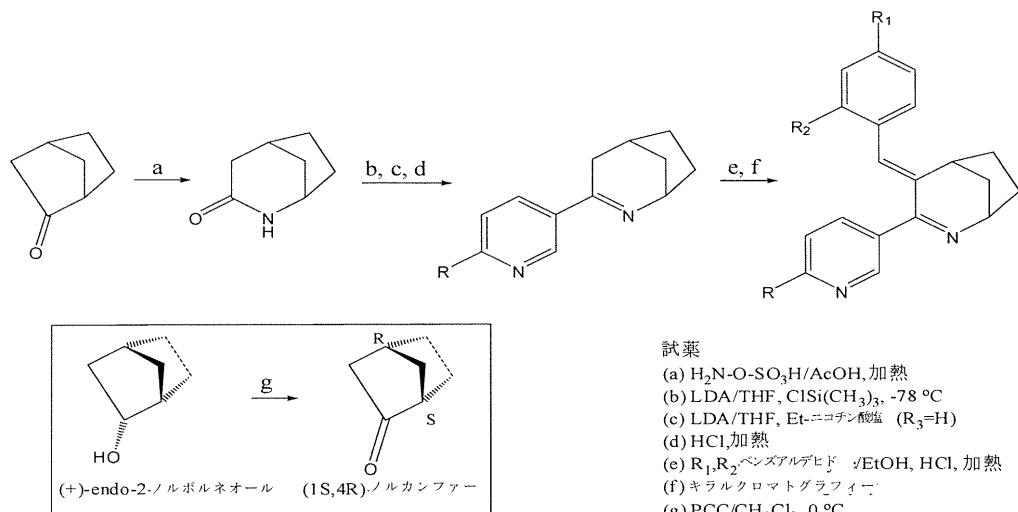
【0204】

I. 化学的実施例 調製物の合成および方法

本発明の化合物は、このセクションに記載される方法、実施例、および化学的な文献により合成することができる。

A) 本発明の化合物の調製のスキーム

【化87】



スキーム1：4,6-エチレン-アナバセインおよび3-(アリーリデン)-4,6-エチレンアナバセイン化合物の合成

薬理学的に有効で7選択性のあるエナンチオマーの不斉合成のため、ならびにラセミ体の3-(DMXB)-4,6-エチレンアナバセインのキラルクロマトグラフィーにより得られるエナンチオマーの両方の立体配置を割り当てるために、キラル前駆体((+)-endo-2ノルカンファー)を使用した。

【0205】

Krowら(1996)の方法により、商業的に入手可能なラセミ体のノルカンファー、d1-4,6-エチレン-2-バレロラクタムから開始して調製した。文献(B100m, 1989; and Kem et al., 2004)に記載されるアナバセイン塩酸塩を調製する合成方法を使用してd1-4,6-エチレンアナバセインを得た。これを酸性(1%濃HCl)エタノール中で置換型ベンズアルデヒドと70度で一晩反応させることにより、3-(4-ヒドロキシベンジリデン)-および3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-d1-4,6-エチレン-アナバセインが得られ、次いでこれらを、薬理学的な評価のため、キラルHPLCによりエナンチオマーに分離した。

【0206】

キラルHPLCにより単離される有効な選択性キラル化合物の絶対配置が知られていなかったため、2つの潜在的なキラル形態の内の1つを得て、薬理学的に最も活性のある化合物を同定するため不斉合成を使用した。合成はノルカンファーと共に開始させるが、ノルカンファーの2つのキラル形態は商業的に入手可能ではないため、(+)-endo-2-ノルボルネオール(アルドリッヂ、USA)を使用して望ましい(1S,4R)-ノルカンファーを酸化により得た(Herscovici et al. 1982; Kawamura et al., 1995; Lattanzi et al., 2004)。(1S,4R)-ノルカンファーから、アナバセインの合成と本質的に同一の方法を使用して4(R),6(S)-4,6-エチレンアナバセインを得た。キラル中間体および最終産物のNMRスペクトルを、ラセミ化合物と共に最初に得られたスペクトルを用

いて同定した。

【0207】

B) d 1 - 4 , 6 - エチレンアナバセインおよび 4 (R) , 6 (S) - エチレンアナバセインの合成

商業的に入手可能な化学物質をフィッシャーサイエンティフィックおよびシグマアルドリッヂから購入し、さらに精製することなく使用した。全てのガラス器具は 120 で一晩乾燥させた。d 1 - 4 , 6 - エチレン - アナバセインの合成はアルゴン雰囲気下で実行した。7.5 ml の乾燥テトラヒドロフラン (THF) を -75 まで冷却し、5.1 ml (9.2 mmol) の LDA 溶液 (1.8 M) を含むヘプタン / THF / エチルベンゼンを 5 分間にわたり滴下した。この溶液を再び -75 まで冷却し、1.16 g (9.3 mmol) の 2 - aza - 3 - オキソ - ビシクロ [3.2.1] オクタン (Krowら、1996) を含む 4.0 ml の THF を 20 分間にわたり添加した (この 2 - aza - 3 - オキソ - ビシクロ [3.2.1] オクタンは、真空下、55 で 2 × 10 ml の乾燥ベンゼンを蒸溜することにより使用前に乾燥させた)。この溶液を再び -75 まで冷却し、1.16 ml (1.00 g, 9.2 mmol) のクロロトリメチルシランを 5 分間にわたり滴下した。

【0208】

この反応混合物を -75 で 15 分間および室温で 2 時間攪拌した。これを再び -75 まで冷却し、5.1 ml (9.2 mmol) の LDA 溶液 (1.8 M) を含むヘプタン / THF / エチルベンゼンを、10 分間にわたり滴下した。-75 で 20 分間攪拌した後、0.96 ml (1.05 g, 7.0 mmol) のニコチン酸エチルを 5 分間にわたり滴下した。この反応混合物を、-75 で 20 分間攪拌し、その後室温で一晩攪拌した。その後、10 ml の水を添加し、この混合物を室温で 1 時間攪拌し、相が分離した後、有機相を 1 ml の水で洗浄し、組み合わせた水相を 10 ml のヘキサンで洗浄し、真空下、50 で蒸発させた。氷冷した残留物 (2.86 g) に 10 ml の氷冷した濃塩酸を添加し、その結果として得られる溶液を (攪拌しながら) 油槽中で、105 で 18 時間煮沸した。その後、褐色の溶液を、膜真空ポンプ (membrane vacuum pump) を使用して 40 で蒸発させ、油状の残留物に pH 8.0 の飽和型炭酸水素ナトリウム溶液、次いで 1 N の水酸化ナトリウム溶液を添加し、この塩基性水性層を、5 × 10 ml のクロロホルムで抽出した。組み合わせたクロロホルム有機相を、活性炭で脱色し、硫酸マグネシウムで乾燥して 30 の真空で蒸発させた。

【0209】

この残留物 (1.065 g) を、シクロヘキサン / ジエチルアミン (8 : 2, v / v) を用いてシリカゲル (75 g) 上でクロマトグラフィーを行い、予測した産物 (0.125 g、収率 7.2 %) を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard) : 8.91 (1H, dd, J = 2.1, 1.2 Hz), 8.60 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.08 (1H, dt, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.29 (1H,ddd, J = 7.8, 4.8, 0.9 Hz), 4.44 - 4.39 (1H, m), 2.99 (1H,ddd, J = 18.6, 5.1, 2.1 Hz), 2.61 - 2.51 (2H, m), 2.04 - 1.77 (4H, m), 1.67 - 1.53 (2H, m). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard) : 162.1, 150.5, 147.5, 134.6, 133.3, 123.1, 58.5, 40.1, 34.7, 33.9, 31.7, 31.0.

【0210】

C) 1 (S), 4 (R) - ノルカンファーの合成

12.93 g (0.060 mol) のクロロクロム酸ピリジニウムおよび乾燥した 2 塩化メチレン (130 ml) の混合物を、氷槽中で冷却し、モレキュラーシーブ (3AO、

10

20

30

40

50

30 g) および (+)-endo-2-ノルボルネオール (3.37 g, 0.030 mol) を添加して、氷槽中で2時間攪拌した。乾燥したエーテル (400 ml) を反応混合物に室温で添加し、30分間攪拌し、デカントした。固体残留物を、乾燥したエーテル (50 ml) で処置し、15分間攪拌してデカントした。この手法を3回繰り返した。組み合わせたデカント溶液を組み合わせ、シリカゲル層 (グラスフィルター上で1 cm の高さ) を介して濾過し、rotavapor で蒸発させて望ましい産物を得た。¹H-NMR

(300 MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard) : 2.67 (1H, br s), 2.60 (1H, br s), 2.06 (1H, dd, J = 18.0, 2.4 Hz), 1.86 (1H, d, J = 4.2 Hz), 1.84 - 1.77 (2H, m), 1.73 (1H, dt, J = 10.2, 1.5 Hz), 1.59 - 1.49 (2H, m), 1.48 - 1.39 (1H, m)。¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard) : 218.3, 49.8, 45.2, 37.7, 35.3, 27.2, 24.2。

【0211】

D) (4R, 6S)-エチレン- - バレロラクタムの合成

(1S, 4R)-ノルカンファー (2.75 g, 0.025 mol) を含む氷酢酸 (150 ml) 溶液にヒドロキシルアミン-O-スルホン酸 (4.52 g, 0.040 mol) を添加し、125 の油槽中で2時間攪拌した。冷却した後、この混合物を、25 rotavapor 上で蒸発させ、残留物 (11.6 g) に飽和型水性炭酸水素ナトリウム溶液 (60 ml) を、攪拌しながらゆっくりと注意して添加し、その後、固体の炭酸水素ナトリウム (10 g) をpH 7.5 になるまで少しづつ添加し、クロロホルム (6 × 10 ml) で抽出した。組み合わせた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、活性炭で脱色し、35 で蒸発させて粗生成物 (2.59 g) を得た。この産物を、20% のエタノールを含むエーテルでシリカゲル (150 g) 上のカラムクロマトグラフィーにより精製した。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard) : 6.77 (1H, br s), 3.55 - 3.53 (1H, m), 2.62 - 2.47 (2H, m), 2.29 - 2.20 (1H, m), 2.07 - 1.57 (6H, m)。¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard) : 172.1, 53.0, 41.9, 36.1, 35.3, 32.4, 32.1, 28.9。

【0212】

E) (4R, 6S)-エチレンアナバセインの合成

10 ml の乾燥 THF を、-75 まで冷却し、5.81 ml (10.5 mmol) の LDA 溶液 (1.8 M) を含むヘプタン / THF / エチルベンゼンを5分間にわたり滴下した。これを -75 まで冷却する際に、1.32 g (10.5 mmol) の (4R, 6S)-4,6-エチレン- - バレロラクタムを含む 20 ml の THF 溶液を20分で添加した (このラクタムは、真空下、55 で 2 × 10 ml の乾燥ベンゼンを蒸溜することにより使用前に乾燥させた)。この溶液を再び -75 まで冷却する際に、1.32 ml (1.14 g, 10.5 mmol) のクロロトリメチルシランを5分間にわたり滴下した。この反応混合物を -75 で 15 分間および室温で2時間攪拌した。これを再び -75 まで冷却し、5.81 ml (10.5 mmol) の LDA 溶液 (1.8 M) を含むヘプタン / THF / エチルベンゼンを、8分間にわたり滴下した。-75 で 20 分間攪拌した後、1.09 ml (1.21 g, 8.0 mmol) のニコチン酸エチルを5分で滴下した。この反応混合物を -75 で 25 分間および室温で一晩 (16時間) 攪拌した。その後 1 ml の水を添加し、室温で2時間攪拌し、分離した物質を濾過し、乾燥 THF (2 × 15 ml) で洗浄し、攪拌しながら 10 ml の氷冷した濃塩酸中にこの物質を添加し、105 の油槽中で 18 時間煮沸した。

10

20

30

40

50

50

【0213】

褐色の液体を、膜真空ポンプを使用して40で蒸発させ、油状の残留物に飽和型炭酸水素ナトリウムおよび1Nの水酸化ナトリウム溶液をpH8になるまで添加し、その後、5×5m1のクロロホルムで抽出した。組み合わせたクロロホルム溶液を、活性炭で脱色し、硫酸マグネシウムで乾燥して30の真空下で蒸発させた。この残留物(1.67g)をシクロヘキサン-ジエチルアミン(8:2、v/v)でシリカゲル(100g)クロマトグラフィーを行い、続いて、エーテル-ジエチルアミン(95-5v/v)で20gのシリカゲル上でクロマトグラフィーを行い、予測される産物(0.110g、5.6%)を得た。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard): 8.90(1H, dd, J=2.4, 0.6Hz), 8.59(1H, dd, J=4.8, 1.8Hz), 8.08(1H, J=7.8, 2.1Hz), 7.29(1H, dd d, J=8.1, 4.8, 0.9Hz), 4.43-4.38(1H, m), 2.99(1H, ddd, J=18.6, 5.2, 2.1Hz), 2.62-2.51(2H, m), 2.04-1.77(4H, m), 1.68-1.53(2H, m)。¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard): 162.1, 150.5, 147.5, 134.6, 133.3, 123.2, 58.5, 40.1, 34.7, 33.9, 31。

【0214】

F) d1-3-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4,6-エチレンアナバセインの合成

1m1の乾燥エタノール中の32mg(0.172mmol)d1-4,6-エチレンアナバセインおよび25mg(0.206mmol)4-ヒドロキシベンズアルデヒドの混合物に、濃塩酸を2滴添加し、この混合物(閉鎖フラスコ中、アルゴン下)を、一晩(18時間)83~85の油槽中で攪拌した。冷却した後、この反応混合物を蒸発させ、残留物に1m1の飽和型炭酸水素ナトリウムおよび12%の水酸化ナトリウム溶液12滴をpH8.0となるまで添加し、5×1m1のジクロロメタンで抽出した。組み合わせた抽出物を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、活性炭で脱色し蒸発させた。

【0215】

この残留物(27.7mg)をジクロロメタンメタノール(9:1、v/v)を用いたシリカゲル(3g)のカラムクロマトグラフィーにより精製し、純粋な化合物を得た。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard): 8.65(1H, dd, J=2.4, 0.9Hz), 8.62(1H, dd, J=4.8, 1.8Hz), 7.80(1H, dt, J=8.1, 2.1Hz), 7.38(1H, ddd, J=7.5, 4.8, 0.9), 7.15(2H, d, J=8.7Hz), 6.79(2H, d, J=8.7Hz), 6.36(1H, s), 4.42(1H, br s), 3.61(1H, t, J=5.1Hz), 2.30-2.17(1H, m), 2.08-1.99(2H, m), 1.71-1.61(1H, m)。

【0216】

G) 3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-4(S)-メチル-アナバセインの合成

1) N-BOC-4(S)-メチル-ピペリド-2-オン
4-ジメチルアミノ-ピリジン(0.61g、0.005mole)および4(S)-メチル-ピペリド-2-オン(0.65g、0.00575mole)を、ジ-tert-ブチルジカーボネート(2.18g、0.010mole)を含む乾燥ジクロロメタン(10m)トリエチルアミン(0.61g、0.005mole)溶液にアルゴン雰囲気

10

20

30

40

50

下で添加し、室温で一晩攪拌した。この反応混合物を 55 の rotavapor 上で蒸発させ、残留物 (1.609 g) を酢酸エチルで溶出するシリカゲル (40 g) カラムクロマトグラフィーにより精製し、純粋な産物 (0.673 g、収率 55%) を得た。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard) : 3.84 - 3.75 (1H, m), 3.55 - 3.44 (1H, m), 2.64 - 2.50 (1H, m), 2.17 - 2.06 (1H, m), 2.05 - 1.87 (2H, m), 1.53 (9H, s), 1.50 - 1.37 (1H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz)。

【0217】

10

2) 4(S)-メチル-アナバセイン

全てのガラス製品は 24 時間 120 にてオーブン内で乾燥し、反応はアルゴン雰囲気下で実行した。3-ブロモ-ピリジン (0.30 ml, 0.49 g, 3.11 mmol) を含む乾燥エーテル (8.5 ml) の攪拌溶液を (ドライアイス / アセトンで) -78 まで冷却し、攪拌しながら n-ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 1.6 M, 1.95 ml, 3.12 mmol) を滴下し、その後、この溶液をさらに 30 分攪拌した。この攪拌冷却した溶液に N-Boc-6(S)-メチル-ピペリド-2-オン (0.619 g, 2.90 mmol, 5.5 の rotavapor 上で 10 ml の乾燥ベンゼンを蒸溜することにより前もって乾燥させる) を含む乾燥テトラヒドロフラン (7 ml) を 1 時間にわたり滴下した。この反応混合物を、-78 で 3 時間攪拌し、その後、2 N の塩酸 (3.1 ml, 6.2 mmol) を、10 分間の間ゆっくりと滴下し、この攪拌反応混合物を放置して室温まで温めた。

20

【0218】

30

分離した後、水性相をエーテル (3 × 10 ml) で抽出し、組み合わせた有機溶液を、1 × 5 ml の飽和型炭酸水素ナトリウム溶液および 2 × 4 ml の鹹水で洗浄し、(硫酸マグネシウムで) 乾燥し 30 で蒸発させた。トリフルオロ酢酸 (3.0 ml) を残留物 (0.943 g) にアルゴン雰囲気下で氷冷し攪拌しながら添加し、これをその後室温で 18 時間攪拌した。30 において rotavapor 上で蒸発させた後、水性水酸化ナトリウム溶液 (40%) を残留物に氷冷下で攪拌しながら pH 1.0 となるまで滴下し、その後ジエチルエーテル (1 × 10 および 4 × 5 ml) で抽出した。組み合わせた有機溶液を (硫酸マグネシウムで) 乾燥させ、良好な真空下で 45 において rotavapor 上で蒸発させて粗生成物 (0.236 g、収率 47%) を得た。これより解析試料を、30 % のトリエチルアミンを含有するシクロヘキサンを用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより調製した (0.083 g、収率 5%)。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard) : 8.96 (1H, dd, J = 2.1, 0.3 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz), 8.10 (1H, dt, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 8.1, 4.8, 0.9 Hz), 4.09 (1H, dm, J = 18.0 Hz), 3.79 - 3.65 (1H, m), 2.85 - 2.75 (1H, dm, J = 17.7 Hz), 2.18 - 2.06 (1H, m), 1.97 - 1.74 (2H, m), 1.35 - 1.21 (1H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.6 Hz)。

40

【0219】

3) 3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-4(S)-メチル-アナバセイン ビスハイドロクロライド

2,4-ジメトキシ-ベンズアルデヒド (0.0415 g, 0.25 mmol) および濃塩酸 (2 滴) を、4(S)-メチル-アナバセイン (0.036 g, 0.21 mmol) を含む乾燥エタノール (1.5 ml) 溶液に添加し、この反応混合物 (pH ~ 1) を 82 の閉鎖系中のアルゴン雰囲気下で 16 時間攪拌した。2 日間 4 で冷蔵庫に保存した

50

後、これを濾過し、冷却したエタノールを用いて乾燥アルゴン雰囲気下で洗浄し、その後、乾燥器中にて5酸化リン酸で乾燥させ、非常に吸湿性の高い純粋な産物(0.011g、収率13%)を得た。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, delta, TMS int. standard): 8.90(1H, dd, J=4.8, 1.5Hz), 8.10(1H, dt, J=7.8, 1.8Hz), 7.70(1H, dd, J=7.8, 4.8Hz), 7.66(1H, d, J=8.7Hz), 7.27(1H, s), 6.74(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 6.64(1H, d, J=2.4Hz), 3.86(3H, s), ~3.8(2H, under the water line), 3.69(3H, s), 3.51-3.43(1H, m), 2.21-1.89(2H, m), 1.35(3H, d, J=6.6Hz)。
10

【0220】

H) 3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-d₁-5-メチル-アナバセインの合成
1) d₁-5-メチル-アナバセイン ビスハイドロクロライド

d₁-5-メチル-ピペリド-2-オン(2.00g、17.7mmol)、水性ホルムアルデヒド溶液(37%、1.7ml、21mmol)、およびジエチルアミン(2.2ml、21mmol)を含む溶液を攪拌し、115の油槽中で8時間還流し、その後、良好な真空下、50にてrotavapor上で蒸発させた。粗N-ジエチルアミノメチル-5メチル-ピペリド-2-オン残留物(2.13g、10.7mmol)に、乾燥トルエン(10ml)、ニコチン酸エチル(1.62g、10.7mmol)および(部分的に)水素化ナトリウム(鉱油中60%、0.88g、22.0mmol)を添加し、4時間攪拌しながら還流させた。さらに水素化ナトリウム分散物(0.44g、11.0mmol)を反応混合物に添加して攪拌し、さらに4時間還流させた。室温まで冷却した後、過剰な水素化ナトリウムを(注意深く破壊されるように)濾過し、この濾液を氷で一晩冷却した。沈殿物質を濾過し、ヘキサンで洗浄し、その後、濃塩酸(5ml)およびアセトン(1ml)の混合物中で一晩煮沸した。冷却した後、分離した塩化ナトリウムを濾過により除去し、イソプロパノール(40ml)を添加し、3日間5で冷却し、この産物の二塩酸塩(0.17g、収率4%)をゆっくりと分離した。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, delta, TMS int. standard): 9.27(1H, dd, J=2.1, 0.6Hz), 8.91(1H, dd, 5.1, 1.5Hz), 8.56(1H, dt, J=8.1, 5.1, 0.6Hz), 7.80(1H, ddd, J=8.1, 5.1, 0.6Hz), 3.29-3.07(2H, m), 2.89-2.73(1H, m), 2.70-2.59(1H, m), 1.92-1.67(2H, m), 1.60-1.45(1H, m), 0.98(3H, d, J=6.6Hz)。
20
30

【0221】

2) 3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-d₁-5-メチル-アナバセイン
d₁-5-メチル-アナバセイン ビスハイドロクロライド(0.17g、0.64mmol)、2,4-ジメトキシベンズアルデヒド(0.14g、0.83mmol)を含むエタノール(5ml)溶液ならびに濃塩酸(2滴)を75の油槽上で一晩煮沸した。Rotavapor上で蒸発した後、残留物(0.35g)を水(5ml)中に溶解し、炭酸水素ナトリウム(0.5g)を飽和するまで添加し、この水性溶液をジクロロメタン(3×5ml)で抽出した。組み合わせた抽出物を(硫酸マグネシウムで)乾燥し、蒸発させ、残留物(0.17g)をベンゼン-ヘキサンジエチルアミン(9-4-1)でシリカゲル(25g)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、精製産物(0.0616g、収率30%)を得た。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard): 8.75(1H, dd, J=4.8, 1.5Hz), 8.10(1H, dt, J=7.8, 1.8Hz), 7.70(1H, dd, J=7.8, 4.8Hz), 7.27(1H, s), 6.74(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 6.64(1H, d, J=2.4Hz), 3.86(3H, s), ~3.8(2H, under the water line), 3.69(3H, s), 3.51-3.43(1H, m), 2.21-1.89(2H, m), 1.35(3H, d, J=6.6Hz)。
40
50

$J = 2.1, 0.9 \text{ Hz}$), 8.61 (1H , dd, $J = 4.8, 2.1 \text{ Hz}$),
 1.8 Hz), 7.82 (1H , dt, $J = 4.8, 2.1 \text{ Hz}$),
 7.30 (1H , ddd, $J = 7.8, 4.8, 0.9 \text{ Hz}$),
 7.25 (1H , d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 6.78 (1H , s),
 6.51 (1H , dd, $J = 8.7, 2.4 \text{ Hz}$), 6.43 (1H , d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 4.05 (1H , dm, $J = 17.4 \text{ Hz}$),
 3.82 (3H , s), 3.72 (3H , s), 3.35 (1H , dd, $J = 17.4, 9.9 \text{ Hz}$), 2.90 (1H , dm, $J = 15.0 \text{ Hz}$), $2.29 - 2.18$ (1H , m), $1.96 - 1.81$ (1H , m), 1.02 (3H , d, $J = 6.6 \text{ Hz}$)。 10

【0222】

I) 3 - (2, 4 -ジメトキシベンジリデン) - 6 (S) - メチル - アナバセインの合成

1) N - BOC - 6 (S) - メチル - ピペリド - 2 - オン

酸化ルテニウム (IV) 水和物 (0.8 g 、 0.006 mol)、続いて N - BOC - 6 (S) - メチル - ピペリジン (4.00 g 、 0.020 mol) を含む酢酸エチル (240 ml) 溶液を、過ヨウ素酸ナトリウム (21.36 g 、 0.100 mol e) を含む水溶液 (200 ml) に添加し、アルゴン雰囲気下、室温で 24 時間激しく攪拌した。分離した後、水性相を酢酸エチル ($3 \times 100 \text{ ml}$) で抽出した。組み合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、活性炭で処置し、得られた無色の溶液を 30° にて *rotavapor* 上で蒸発させた。残留物 (3.98 g) を、シリカゲル (125 g) カラムクロマトグラフィーにより精製し、産物 (2.50 g 、収率 59%) を得た。この産物は、 ^1H - NMR スペクトラムにより次の反応ステップのために十分な純度であることが確認された。 20

【0223】

2) 6 (S) - メチル - アナバセイン

全てのガラス製品を、24 時間、 120° で、オープン内で乾燥させ、この反応を、アルゴン雰囲気下で実行した。3 - プロモ - ピリジン (0.70 g 、 4.4 mmol) を含む乾燥エーテル (12 ml) 攪拌溶液を (ドライアイス / アセトンを用いて) -78 $^\circ$ まで冷却し、n - ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 1.6 M 、 2.75 ml 、 4.4 mmol) を、攪拌の間液滴下し、その後、この溶液をさらに 30 分間攪拌した、この冷却した溶液に N - BOC - 6 (S) - メチル - ピペリド - 2 - オン (0.935 g 、 4.4 mmol 、 5.5 ml にて *rotavapor* 上で 10 ml の乾燥ベンゼンを蒸溜することによりあらかじめ乾燥させた) を含む乾燥テトラヒドロフラン (7 ml) を 1 時間で滴下した。この反応混合物を -78 $^\circ$ で 3 時間攪拌し、その後、 2 N の塩酸 (4.4 ml 、 8.8 mmol) を、10 分間にわたりゆっくりと滴下し、この攪拌反応混合物を放置して室温まで温めた。分離した後、この水性相をエーテル ($3 \times 15 \text{ ml}$) で抽出し、組み合わせた有機溶液を、 $1 \times 5 \text{ ml}$ の飽和型炭酸水素ナトリウムおよび $2 \times 5 \text{ ml}$ の鹹水で洗浄し、(硫酸マグネシウムで) 乾燥し、 30° で蒸発させた。トリフルオロ酢酸 (3.5 ml) を、氷冷下で残留物 (0.812 g) に添加し、アルゴン雰囲気下で攪拌し、その後さらに 4 時間室温で攪拌した。 30° にて *rotavapor* 上での蒸発の後、水性水酸化ナトリウム (40%) を残留物に氷冷下で攪拌しながら pH 1.2 となるまで滴下し、この物質をジエチルエーテル (1×10 および $4 \times 5 \text{ ml}$) で抽出した。組み合わせた有機溶液を (硫酸マグネシウムで) 乾燥し、良好な真空下、 30° にて *rotavapor* 上で蒸発させ、粗生成物 (0.192 g 、 25%) を得た。これより分析試料を、 30% のトリエチルアミンを含有するシリカヘキサンを用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより調製した。 ^1H - NMR (300 MHz , CDCl_3 , *delta*, TMS int. standard): 8.95 (1H , dd, $J = 2.4, 0.6 \text{ Hz}$), 8.61 (1H , dd, $J = 4.8, 1.5 \text{ Hz}$), 8.12 (1H , dt, $J = 7.8, 2.1 \text{ Hz}$), 7.31 40

(1 H , d d d , J = 8 . 1 , 4 . 8 , 0 . 9 Hz) , 3 . 78 - 3 . 64 (1 H , m) , 2 . 65 - 2 . 59 (1 H , m) , 2 . 57 - 2 . 44 (1 H , m) , 2 . 02 - 1 . 68 (3 H , m) , 1 . 36 (3 H , d , J = 6 . 9 Hz) , 1 . 32 - 1 . 1 . 24 (1 H , m) 。

【0224】

3) 3 - (2 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - 6 (S) - メチル - アナバセイン 2 , 4 - ジメトキシ - ベンズアルデヒド (0 . 0415 g 、 0 . 25 mmol) および 10 濃塩酸 (2 滴) を、 6 (S) - メチル - アナバセイン (0 . 037 g 、 0 . 21 mmol) を含む乾燥エタノール (1 . 5 ml) 溶液に添加し、この反応混合物 (pH ~ 1) を 82 の層内の閉鎖系中、アルゴン雰囲気下で 16 時間攪拌した。この純粋な産物の遊離塩基 (0 . 021 g 、 収率 26 %) を、溶出に 90 % ヘキサン 10 % イソプロパノール溶媒を用いたアイソクラティックなシリカゲル分取 HPLC により得た。 ¹ H - NMR (300 MHz , CDCl₃ , delta , TMS int. standard) : 8 . 75 (1 H , dd , J = 2 . 1 , 0 . 6 Hz) , 8 . 61 (1 H , dd , J = 4 . 8 , 1 . 8 Hz) , 7 . 83 (1 H , dt , J = 7 . 8 , 2 . 1 Hz) , 7 . 31 (1 H , ddd , J = 7 . 8 , 4 . 8 , 0 . 6 Hz) , 7 . 27 (1 H , d , J = 7 . 2 Hz) , 6 . 77 (1 H , s) , 6 . 50 (1 H , dd , J = 8 . 4 , 2 . 4 Hz) , 6 . 42 (1 H , d , J = 2 . 1 Hz) , 3 . 83 (3 H , s) , 3 . 82 - 3 . 66 (1 H , m) , 3 . 71 (3 H , s) , 2 . 86 (1 H , dm , 15 . 6 Hz) , 2 . 69 - 2 . 54 (1 H , m) , 2 . 10 - 1 . 88 (1 H , m) , 1 . 55 - 1 . 42 (1 H , m) , 1 . 41 (3 H , d , J = 6 . 6 Hz) 。

【0225】

J) 3 - (2 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - d1 - 4 , 6 - ジメチルアナバセインのシスおよびトランスアイソマーの合成

1) d1 - 2 , 4 - ジメチルピペリジン

オガワら (1984) の方法により、 2 , 4 - ジメチルピペリジン (5 . 00 g) を使用して 2 , 4 - ジメチルピペリジン (3 . 53 g 、 収率 67 %) を調製した。この物質は、 ¹ H - NMR スペクトルにより、純度 95 % であり、シスおよびトランスアイソマーを約 29 ~ 71 の比率で含む (Ogawa , K . , Takeuchi , Y . , Suzuki , H . and Nomura , Y . (1984) . Barriers to Rotation and Inversion in meso - 1 , 1 ' - Bi (2 - メチルピペリジン) s . Journal of the American Chemical Society 106 (4) , 831 - 841 参照) 。

【0226】

2) d1 - N - BOC - 2 , 4 - ジメチルピペリジン

ジ - tert - ブチル ジカーボネット (6 . 95 g 、 0 . 032 mole) およびトリエチルアミン (4 . 06 ml 、 0 . 0291 mole) を d1 - 2 , 4 - ジメチルピペリジン (3 . 53 g 、 0 . 0312 mole) を含む 1 , 4 - ジオキサン (40 ml) - 水 (40 ml) に添加し、この懸濁物を室温で 24 時間激しく攪拌した。この反応混合物を、 2 N の塩酸を用いて pH 4 となるまで酸性化し、エーテル (4 × 25 ml) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を (硫酸マグネシウムで) 乾燥し、 30 にて rotavapor 上で蒸発させ、シクロヘキサンを含有する 10 % の酢酸エチルを用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して産物を得た (5 . 37 g 、 収率 81 %) 。この産物は次のステップのために十分な純度であった (¹ H - NMR スペクトルによると、シスおよびトランスアイソマーは、それぞれ 22 % および 78 % のモル比で含まれる) 。

【0227】

3) d1 - N - BOC - 4 , 6 - ジメチル - ピペリド - 2 - オン

過ヨウ素酸ナトリウム (26 . 7 g 、 0 . 125 mole) を含む水溶液 (250 ml) 50

)に、室温にてアルゴン雰囲気下で激しく攪拌しながら、酸化ルテニウム(IV)水和物(1.0g、0.0075mole)を添加し、その後d1-N-BOC-2,4-ピペリジン(5.37g、0.025mole)を含む酢酸エチル(300ml)溶液を添加し、この混合物を24時間攪拌した。相を分離した後、水性相を酢酸エチル(3×100ml)で抽出した。組み合わせた有機相を(硫酸マグネシウムで)乾燥し、活性炭で処置して無色の溶液を得た。この溶液を30にてrotavapor上で蒸発させた。残留物(5.80g)を、30%の酢酸エチルを含有するシクロヘキサンを用いたシリカゲル(125g)のカラムクロマトグラフィーにより精製し、純粋な産物(2.61g、46%)を得た。この産物は、¹H-NMRスペクトルによると、シスおよびトランスアイソマーで構成され、次のステップのために十分な純度であった。

10

【0228】

4) d1-4,6-ジメチルアナバセイン

全てのガラス製品は24時間120にてオーブン内で乾燥し、反応はアルゴン雰囲気下で実行した。N-ブチルリチウム溶液(ヘキサン中1.6M、7.15ml、11.4mmol)を、-78まで(ドライアイス/アセトンで)冷却した3-プロモ-ピリジン(1.80g、11.4mmol)を含む乾燥エーテルに、攪拌しながら滴下し、この溶液をさらに30分攪拌した。この冷却溶液にd1-N-BOC-4,6-ジメチルピペリド-2-one(2.59g、11.4mmol、55にてrotavapor上の12mlの乾燥ベンゼンを蒸溜することによりあらかじめ乾燥させた)を含む乾燥テトラヒドロフラン(20ml)を、1時間にわたり滴下した。その後、この反応混合物を、-78で3時間攪拌した。その後、2Nの塩酸(11.5ml、23.0mmol)を、20分間にわたりゆっくりと添加し、この攪拌混合物を放置して室温まで温めた。分離した後、水性相をエーテル(3×40ml)で抽出し、組み合わせた有機溶液を(硫酸マグネシウムで)乾燥し、30で蒸発させた。雰囲気下。トリフルオロ酢酸(11ml、144mmol)を氷冷中アルゴン下で攪拌しながらこの残留物(2.25g)に添加し、その後、一晩室温で攪拌した。30にてrotavapor上で蒸発させた後、水性水酸化ナトリウム溶液(40%)を残留物に冷却下で攪拌しながらpH10~11となるまで滴下し、その後ジクロロメタン(10×20ml)で抽出した。組み合わせた有機溶液を(硫酸マグネシウムで)乾燥させ、良好な真空下、30にてrotavaporで蒸発させ、粗シストランスアイソマー混合物(1.34g、7.12mmol、収率62%)を得た。この産物は、低温下以外では不安定であり(-78で保存できる)、精製することなく次のステップに使用した。

20

【0229】

5) 3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-d1-シス-およびトランス-4,6-ジメチルアナバセイン

2,4-ジメトキシ-ベンズアルデヒド(0.069g、0.345mmol)および濃塩酸(2滴)を4,6-ジメチルアナバセインアイソマー混合物(0.065g、0.345mmol)を含む乾燥エタノール溶液(2ml)に添加し、この反応混合物(pH~1)を、82の槽の閉鎖系において、アルゴン雰囲気下で16時間攪拌した。この物質を、30にてrotavapor上で蒸発させた。その後、水(0.5ml)、炭酸水素カリウム(0.2g)、およびクロロホルム(1ml)を残留物に添加し、その後、2つの相に分離した。水性相をクロロホルム(3×1ml)で抽出した。組み合わせた有機相を、(硫酸マグネシウムで)乾燥し、30にてrotavapor上で蒸発させた。残留物(0.130g)を、エーテルを含む10%のトリエチルアミン収集画分2~3mlを用いシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーを行い、2~3mlで分画した。

30

【0230】

本化合物を含有するRf=0.41画分を組み合わせて蒸発させ、純粋なシスアイソマ-(3.2mg)を得た。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, delate, TMS int. standard): 8.64(1H, dd, J=2.4, 0.9Hz), 8.30(1H, dd, J=4.8, 1.

40

50

5 Hz), 7.77 (1H, dt, J = 6.9, 0.9 Hz), 6.98 (1H, ddd, J = 7.8, 4.8, 0.9), 6.80 (1H, s), 6.63 (1H, dd, J = 8.4, 0.6 Hz), 6.15 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.05 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 3.75 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.51 - 3.37 (1H, m), 2.96 - 2.82 (1H, m), 2.20 (1H, ddd, J = 13.2, 7.5, 4.2 Hz), 1.51 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.23 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.05 (1H, ddd, J = 13.2, 11.4, 9.3 Hz)。 10

【0231】

同様に、Rf = 0.27 画分を組み合わせて蒸発させ、純粋なトランスアイソマー (8.4 mg)を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard): 8.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 5.1, 1.8 Hz), 7.82 (1H, dt, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 7.8, 5.1 Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.65 (1H, s), 6.51 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 6.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.83 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.25 - 3.14 (1H, m), 1.76 (1H, ddd, J = 13.5, 4.5, 3.0 Hz), 1.57 (1H, ddd, J = 13.5, 11.1, 4.2 Hz), 1.40 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.29 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.17 - 1.07 (1H, m)。 20

【0232】

カラムクロマトグラフィーまたはHPLCクロマトグラフィーを繰り返すことにより、他のカラム画分からさらにシスおよびトランス産物を得ることができる。メチレンプロトンと隣接するプロトンのカップリングの解釈はそれらのカップリング定数を使用して行い、どの画分がシス産物を含んでいるか、およびどの画分がトランス産物を含んでいるかを決定することが可能である。 30

【0233】

K) 3-(4-アミノベンジリデン)-6(S)-メチル-アナバセイン 3-(4-アミノベンジリデン)-6(S)-メチル-アナバセインの合成

2滴の濃HClおよび4-アミノベンズアルデヒド (0.030 g, 0.25 mmol) を含むエタノール 2.0 ml を 6(S)-メチル-アナバセインの遊離塩基 (0.021 g, 0.12 mmol) に添加し、この溶液を 70 で一晩加熱した。その後、溶媒を rotavapor で除去し、結果として得られる残留物を、5 ml の水に溶解し (得られるpHは2.5である)、その後、4 × 15 ml のジエチルエーテルで抽出して、副産物および反応していないアルデヒドを除去した。その後、水性溶液のpHを > 12 まで上昇させ、次いで 3 × 15 ml のジエチルエーテルで再び抽出し、かつクロロホルムで一度抽出した。結果として得られる有機相を rotavapor で蒸発させ、シリカゲルカラムの分取HPLCにより得られる残留物から望ましい産物を得た (0.008 g、収率21%)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard): 8.72 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.80 (1H, dm, J = 7.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.8, 5.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.65 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.50 (1H, s), 3.71 - 3.57 (1H, m), 2.95 (1H, dm, J = 16.5 Hz), 2.79 - 2.65 (1H, m), 2.02 - 1.92 (1H, m), 1.51 - 1.34 (1H, m)。 40

m) , 1.41 (3H, d, J = 6.9 Hz). HRMS (+ESI) : theoretical for [M + H]⁺ = 278.1652; found : 278.1654.

【0234】

L) 3 - (4 - アミノベンジリデン) - 4 (R), 6 (S) - エチレン - アナバセイン 3 - (4 - アミノベンジリデン) - 4 (R), 6 (S) - エチレン - アナバセインの合成
2滴の濃HClおよび4 - アミノベンズアルデヒド (0.033g、0.27mmol) を含むエタノール 2.0m1を4 (R), 6 (S) - エチレン - アナバセインの遊離塩基 (0.025g、0.134mmol) に添加し、この溶液を 70 で一晩加熱した。
その後、溶媒を、rotavaporを用いて除去し、結果として得られる残留物を 5m1 の水に溶解し (得られるpHは2.5である)、4 × 15m1のジエチルエーテルで抽出して、副産物および反応していないアルデヒドを除去した。それから水性溶液のpHを、> 12まで上昇させ、その後、3 × 15m1のジエチルエーテルで再び抽出し、クロロホルムで1度抽出した。結果として得られる有機相を、rotavaporで蒸発させ、シリカゲルカラム上の分取HPLCにより得られる残留物から望ましい産物を得た (0.0101g、収率26%)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard) : 8.66 - 8.77 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.5, 5.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.65 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.33 (1H, s), 4.50 (1H, s), 3.61 (1H, t, J = 5.1 Hz), 2.29 - 2.12 (1H, m), 2.09 - 1.95 (2H, m), 1.93 - 1.80 (2H, m), 1.69 - 1.60 (1H, m). HRMS (+ESI) : theoretical for [M + H]⁺ = 290.1652; found : 290.1654.

【0235】

M) 3 - (アリーリデン) - 4 , 6 - エチレン - アナバセインの合成
以下のアリーリデン - エチレン - アナバセインを、d1 - 4 , 6 - エチレン - アナバセインの塩酸塩 (第1の化合物) または4 (R), 6 (S) - エチレン - アナバセインの塩酸塩 (残存化合物) のいずれかと、わずかに過剰モル量である適切に置換されたベンズアルデヒドを含む酸性エタノールとを使用して合成した。これらの遊離塩基を、SG - クロマトグラフィーにより得た。

【0236】

i) d1 - 3 - (2 , 4 - ジメトキシベンジリデン) - 4 , 6 - エチレンアナバセイン (遊離塩基) の特徴付け

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard) : 8.68 (1H, dd, J = 2.4, 0.9 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz), 7.75 (1H, dt, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 7.8, 5.1, 0.9), 7.24 (1H, dd, J = 8.4, 0.6 Hz), 6.55 (1H, s), 6.50 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 6.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.52 - 4.47 (1H, m), 3.47 (1H, t, J = 5.4 Hz), 2.28 - 2.13 (1H, m), 2.07 - 1.95 (2H, m), 1.92 - 1.80 (2H, m), 1.67 - 1.59 (1H, m). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard) : 165.4, 161.0, 158.7, 148.4, 149.3, 139.7, 136.2, 135.7, 130.4, 127.8, 122.8, 117.5, 104.0, 98.2, 60.2, 55.38, 55.36, 36.4, 36.3, 23.6, 31.2.

【0237】

i i) 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシシンナミリデン) - 4 (R) , 6 (S) - エチレンアナバセイン (遊離塩基) の特徴付け

¹ H - NMR (300 MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard) : 8.65 - 8.60 (2H, m), 7.71 (1H, dt, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 7.5, 4.8 Hz), 7.05 - 6.93 (2H, m), 6.92 - 6.84 (2H, m), 6.56 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.55 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.54 (1H, t, J = 4.8), 2.31 - 2.00 (2H, m), 1.98 - 1.81 (2H, m), 1.75 - 1.64 (2H, m) 10

【0238】

i i i) 3 - (5 - アセトキシフルフリリデン) - 4 (R) , 6 (S) - エチレンアナバセイン (遊離塩基) の特徴付け

¹ H - NMR (300 MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard) : 8.65 - 8.60 (2H, m), 7.70 (1H, dt, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.32 (1H, ddd, J = 7.8, 4.8, 0.9 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.38 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.15 (1H, s), 4.59 - 4.54 (1H, m), 3.91 (1H, t, J = 4.8 Hz), 2.25 - 2.12 (1H, m), 2.11 - 1.98 (1H, m), 1.95 - 1.82 (2H, m), 1.79 - 1.63 (2H, m) 20

【0239】

i v) 3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イリデン) - 4 (R) , 6 (S) - エチレンアナバセイン (遊離塩基) の特徴付け

¹ H - NMR (300 MHz, CDCl₃, delta, TMS int. standard) : 8.69 - 8.64 (2H, m), 7.83 - 7.70 (3H, m), 7.39 - 7.30 (3H, m), 7.30 - 7.24 (1H, m), 6.64 (1H, s), 4.65 - 4.59 (1H, m), 3.96 (1H, t, J = 5.4 Hz), 2.36 - 2.21 (1H, m), 2.19 - 2.02 (1H, m), 2.01 - 1.87 (2H, m), 1.87 - 1.69 (2H, m) 30

【0240】

II. 生物学的実施例

本発明の実施は、特に他の記載がない限り、分子生物学（組み換え技術を含む）、微生物学、細胞生物学、生化学、薬理学、および免疫学の従来技術を使用し、これらの技術は当業者に良く知られている。

【0241】

a) 7受容体および42受容体に対する化合物結合の測定

オスのスラーフードーリーラットの全脳 (Pel - Freeze Biologicals 、アリゾナ州ロジャース) を、結合食塩水 (120 mM の NaCl 、 5 mM の KCl 、 2 mM の CaCl₂ 、 1 mM の MgCl₂ 、 50 mM の Tris - Tris HCl 緩衝剤、 pH 7.4) 中で、 Wheaton 社 (場所) 製の 30 ml のホモジナイズ用ガラス管および内筒を用いてホモジナイズした。ホモジネートを、 10 分間、 11,000 rpm (変換するまで、 ×G) で遠心した後、結果として得られるペレットを、新鮮な結合食塩水中に再懸濁し、ホモジナイズし再び遠心した。その後、タンパク質アッセイ (BCA 、 Pierce 、イリノイ州ロックフォード) を実施して、ペレットに含まれるラットの脳膜のタンパク質濃度を得た。この物質を、使用まで - 85 で保存した。 40 50

【0242】

置き換え結合アッセイで使用される放射性リガンドは、Perkin Elmer Life and Analytical Sciences(マサチューセッツ州ボストン)から得た。4 nAChRへの選択的結合には³H-シチシンを使用し、7 nAChRには¹²⁵I-ブンガロトキシン(-Btx)を使用した。³H-シチシン(34 Ci / mmol)実験は、Floresら(1992)による実験に変更を少し加えて実施した。特に、4でのインキュベーション時間を、結合の平衡を確実にするために4時間に延長した。¹²⁵I-(136 Ci / mmol)実験は、平衡を確実にするため37、3時間のインキュベーションを含む。いずれの放射性リガンドも、通常最終濃度1 nMで試験した。上述した濃度の膜を、2 mg / mlのウシ血清アルブミン(ミズーリ州セントルイスのSigma)を含む結合食塩水に懸濁し、非特異的な結合を低減させた。各放射性リガンドについて、非特異的な結合を、1 mMの最終濃度の(S)-ニコチン酒石酸水素塩(ミズーリ州セントルイスのSigma)の存在下で測定した。インキュベーションの後、48本のチューブにおいて膜に結合した放射性リガンドを、Brandelのセルハーベスター(メリーランド州ゲイザースバーグ)および0.5%のポリエチレンイミンにあらかじめ45分間浸漬して非特異的な結合を低減させたWhatmanのCF/Cガラスファイバーフィルターを使用した真空濾過により、迅速に収集した。放射線標識された膜を、3 mlの氷冷した結合食塩水で3回迅速に洗浄し、遊離の放射性リガンドと結合リガンドを分離した。³H-シチシン結合膜を含むフィルターを20 mlのシンチレーション管に入れ、8 mlの30%Scintisafeシンチレーション液体(Fisher)に懸濁し、その後、Beckman LS-6500液体シンチレーション計測器(カリフォルニア州フラートン)で計測した。¹²⁵I-Btx結合膜を含むフィルターは、4 mlのシンチレーションバイアルに入れ、Beckman 5500B計測器(カリフォルニア州フラートン)で計測した。

10

20

20

30

40

50

【0243】

置き換えアッセイの結合データは、GraphPad Prismソフトウェア(カリフォルニア州サンディエゴ)を使用して分析した。所定の化合物濃度のそれぞれに対する1分当たりの平均計測値は、4連の実験から得た。このデータをシグモイド濃度応答曲線に合わせ、そこからヒルの勾配(n)およびIC₅₀(X)値を推定した。

$$Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{(LogIC50 - X) / n})$$

ここで、Top = 曲線の最上部での放射性リガンドの最大特異的結合であり、Bottom = 高濃度の置換リガンドで観察される最小特異的結合である。放射性リガンドに対するIC₅₀値およびK_d値(¹²⁵I-Btxに対して0.32 nM)は、同じnAChR含有膜を使用して前もって決定し、その後、チェン-ブルソフ式(K_i = IC₅₀ / (1 + (放射性リガンド) / K_d))を使用して置換リガンドの平衡解離定数(K_i)を計算するために使用した。表1に示される各化合物の7結合選択性は、4-2結合に対するK_iを7結合に対するK_iで割ることにより推定した。3-(2,4-ジメトキシベンジリデン)-アナバセイン(DMXBA)(表1)と比べた各化合物の7結合選択性は、4-2結合に対するK_iを7結合に対するK_iで割り、この値を測定されたDMXBAの7選択性(Kem et al., 2004 Mol. Pharmacol. 65, page 62の表3に報告される値は1.95)で割ることにより計算した。

40

【0244】

b) 結果および考察

2つの主要なラット脳のnAChRに対する、合成化合物の結合親和性を表1に示す。アナバセイン(化合物1)は、ラット7 nAChRに対しておよそ4倍低い結合親和性(より高いK_i)を示した(選択性因子 = 0.26)のに対し、DMXBA-アナバセイン(化合物2)は、4-2 nAChRと比べ7 nAChRに対してわずかに高い親和性(選択性因子 = 1.91)を示した。この特許出願で請求される化合物を全く含まない4-3-(ベンジリデン)-アナバセインの試験において、7 nAChR選択性の平均

値は 1.8 であった (Slavovら、2010)。

【0245】

3 - (DMXB) - 4 (R), 6 (S) - EA (表1の化合物12) は、4 2受容体よりも 7受容体に対してはるかに高い親和性 (より低い K_i) を示し、表1の関連化合物のうち最も高い結合親和性 (結合因子 = 13) を示した。この化合物のエナンチオマーである 3 - (DMXB) - 4 (S), 6 (R) - EA (表1の化合物13) は、7受容体に対して例外的に低い親和性 (K_i 、4400 nM) を示し、したがって相対的に 4 2受容体に対して選択性を有する。

【0246】

また、表1に示されるように、3 - (4アミノB) - 4 (R), 6 (S) - EA (化合物16) は、高い 7 / 4 2選択性 (選択性因子 = 9.9) および高い 7 親和性を示す。

【0247】

単独にメチル基を含む (4 - メチル - および 6 - メチル - DMXB - アナバセイン) は、4 2受容体よりも 7受容体に対して高い親和性を示した (表1)。3 - (DMXB) - 4 (R) - メチル - アナバセイン (化合物4) の親和性は、3 - (DMXB) - 4 (S) - メチル - アナバセイン (化合物5) よりも有意に高かった。3 - (DMXB) - 6 (S) - メチル - アナバセイン (化合物8) の親和性は、3 - (DMXB) - 6 (R) - メチル - アナバセイン (化合物9) よりも有意に高かった。しかしながら、これらの 7 の選択性は、3 - (DMXB) - 4 (R), 6 (S) - エチレン - アナバセインよりも劣っていた。

【0248】

また、これらの2つの好ましいメチルエナンチオマーが同じアナバセイン分子中に存在した場合、7に対しDMXB - アナバセインよりも高い親和性を示し、かつ 4 2に比べ良好な 7選択性を示した (化合物10)。しかしながら、改善は予測したほどの程度ではなく、この2つの置換の効果は追加的なものであると考えられた (表1)。

【0249】

短く述べると、これらの結果は、本発明の特定の化合物が、他の認知促進性の nAChR (4 2など) に対する親和性を増すことなく 7受容体に対する増大した親和性を有することを示した。したがって、7受容体を、4 2 nAChR の阻害が起こりうる濃度より低い化合物濃度で刺激することができ、このことにより、7 nAChR 結合選択性における高いレベル (> 10倍) を提供できる。

【0250】

また、本発明の特定の化合物は、優れた 4 2 nAChR 選択性を示し、したがって、ニコチン中毒の慢性的な処置または偶発的なタバコ、ニコチンもしくは関連するニコチン性化合物 (アナバセインを含む) の暴露から生じる急性的な発作における 4 2 nAChR アンタゴニストとして有益であり得る。

10

20

30

【表1】

表1. アナバセイン (A) および二環式4, 6-エチレンアナバセイン (EA) のラット脳nAChR結合性

[DMXB = 2, 4-ジメトキシベンジリデン、ND=決定せず、NA=適用せず]

化合物 (Cpd) #	Cpd Name (Abbrev.)	$\alpha 7$ 受容 体 Rat Ki (nM)	$\alpha 4\beta 2$ 受 容体 Rat Ki (nM)	$\alpha 7/\alpha 4$ $\beta 2$ 選択性	エナン チオマ ー選択性
1	A	290	76	0.26	NA
2	3-(DMXB)-A	130	253	1.91	NA
3	3-(4OHB)-A	360	450	1.2	NA
4	3-(DMXB)-4(R) -Me-A	62	153	2.5	2.0
5	3-(DMXB)-4(S) -Me-A	125	191	1.5	
6	3-(DMXB)-5(R) -Me-A	220	ND	---	6.8
7	3-(DMXB)-5(S) -Me-A	1,500	ND	---	
8	3-(DMXB)-6(S) -Me-A	208	588	2.8	3.3
9	3-(DMXB)-6(R) -Me-A	401	344	0.86	
10	3-(DMXB)-4(R) Me-6(S)Me-A	37.6	49.8	1.3	11
11	3-(DMXB)-4(S) Me-6(R)Me-A	409	610	1.5	
12	3-(DMXB)-4(R), 6(S)-EA	16.4	219	13	270
13	3-(DMXB)-4(S), 6(R)-EA	4,400	347	0.079	
14	3-(4OHB)-4(R), 6(S)-EA	34.1	72.5	2.1	
15	3-(4アミノ B)-6(S)Me-A	73.0	314	4.3	NA
16	3-(4アミノ B)- 4(R), 6(S)-EA	3.43	34.1	9.9	NA

【0251】

当業者は、単なる通常の実験を使用して、本明細書に記載される本発明の特定の実施形

10

20

30

40

50

態の多くの均等物を認識、または確認できる。このような均等物は、以下の特許請求の範囲により包有されると意図される。

【0252】

本明細書中で可变ないずれかの定義中の要素の列挙は、任意の列挙される单一の要素または列挙される要素の組み合わせ（もしくはサブコンビネーション）として可变な定義を含む。本明細書中の実施形態の引用は、任意の单一の実施形態または他の実施形態もしくはその一部との併用としての実施形態を含む。

【0253】

本願は、米国特許出願番号第11/921,832号に関連するものであり、同号は米国特許法371条により米国の国際特許公開公報第PCT/US2006/022136号の国内段階として出願されており、国際特許公開公報第PCT/US2006/022136号は2006年6月7日に出願されており、同号は米国仮特許出願第60/688,216号の利益を主張するものである。これらの開示は、本明細書中に参照として全体に援用されている。

10

【0254】

本明細書中に記載されるすべての特許および特許公開公報は、それぞれ独立した特許および特許公開公報が、具体的にかつ個々に参照として組み込まれると示されるのと同じ程度に参照として本明細書中に援用される。

【0255】

参照文献

20

本明細書中で以下の書類を引用する。

Herscovici, J., Egron, M.-J., and Antonakis, K. (1982). New Oxidative Systems for Alcohols: Molecular Sieves with Chromium(VI) Reagents. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1967-1973.

Kawamura, M. and Ogasawara, K. (1995). Enantio- and Stereocontrolled Syntheses of (-)-Semburin, (+)-N-Benzoylmeroquinene Aldehyde, (-)-Antirhine, and (+)-Isocorynantheol from Common (+)-Norcamphor. *Tetrahedron Letters* 36, 3369-3372.

30

Kem, W. R., Mahnir, V. M., Prokai, L., Papke, R. M., Cao, X. F., LeFrancois, S., Wildenboer, K., Porter-Papke, J., Prokai-Tatrai, K., and Sotgiu, F. (2004). Hydroxy metabolites of the Alzheimer's drug candidate DMXBA (GTS-21): Their interactions with brain nicotinic receptors, and brain penetration. *Mol. Pharmacol.* 65, 56-67.

40

Krow, G. R., Cheung, O. H., Hu, Z., and Lee, Y. B. (1996). Regioselective Functionalization. 6. Migratory Preferences in Hydroxylamine-O-sulfonic Acid and Schmidt Rearrangements of 7-Substituted Norcamphors. *J. Org. Chem.* 61, 5574-5580.

Lattanzi, A., Iannece, P., and Scetttri, A. (2004). Synthesis of a renewable hydroperoxide from (+)-norcamphor: influence

50

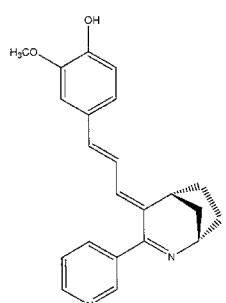
e of steric modifications of the bicyclic framework on asymmetric sulfoxidation.

Tetrahedron: Asymmetry 15, 1779-1785.

Slavov, S.H., Radzvilovits, M., LeFrancois, S., Stoyanova-Slavova, I.B., Sotiriadis, K., W.R., Katritzky, A.R. (2010) A computational study of the binding of 3-(arylidene) anabaseines to two major brain nicotinic acetylcholine receptors and to the acetylcholine binding protein. European J. Med. Chem. 45, 2433-2446.

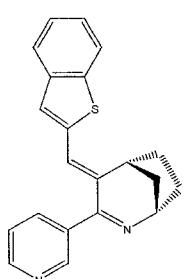
10

【図1】



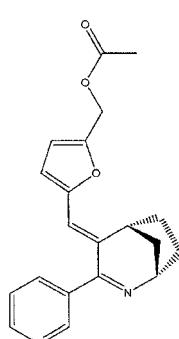
3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシナミリデン)-4-(R), 6-(S)-エチレンアナバセイン

【図2】



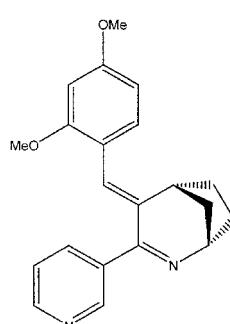
3-(ベンゾ[b]テオフェン-2-メチリデン)-4-(R), 6-(S)-エチレンアナバセイン

【図3】



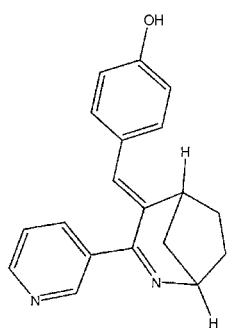
3-(5-アセトキシフルフリリデン)-4-(R), 6-(S)-エチレンアナバセイン

【図4】



(1S, 5R, E)-4-((2, 4-dimetoxyphenyl)methylene)-3-(ピリジン-3-yl)-2-アザビシクロ[3.2.1]オクト-2-エノン ("3-(DMXB)-4-(R), 6-(S)-EA")

【図5】



d 1-3-(4-ヒドロキシベンジリデン)-4, 6-エチレンアナバセイン

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2012/068943
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 451/02(2006.01)i, A61K 31/46(2006.01)i, A61P 25/00(2006.01)i		
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) C07D 451/02; A61P 25/00; C07D 471/18; C07D 471/04; A61K 31/437; C07D 453/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal), PubMed, NCBI, Esp@snnet, PAJ, USPTO, Google		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SVETOSLAV H. SLAVOV, et al., A computational study of the binding of 3-(aryl idene) anabaseines to two major brain nicotinic acetylcholine receptors and to the acetylcholine binding protein. European Journal of Medicinal Chemistry. June 2010, 45(6), pp.2433-2446	47-55,62-64
A	See the abstract, Introduction, Results and discussion part, Table 1	1-46
X	KENJI HASHIMOTO, et al., alpha7 Nicotinic Agonists as Potential Therapeutic Drugs for Schizophrenia. Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents. September 2005, 5(3), pp.171-184	47-55,62-64
A	See the abstract, pages 171, 174-175	1-46
X	NATALE BELLUARDO, et al., Central nicotinic receptors, neurotrophic factors and neuroprotection. Behavioural Brain Research. August 2000, 113(1-2), pp.2 1-34	47-55,62-64
A	See the abstract, page 22	1-46
A	WO 2001-023385 A2 (GEORGETOWN UNIVERSITY, et al.) 5 April 2001 See the whole document.	1-55,62-64
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 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</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "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</p>		
Date of the actual completion of the international search 29 March 2013 (29.03.2013)	Date of mailing of the international search report 29 March 2013 (29.03.2013)	
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer KIM, Bum Soo Telephone No. 82-42-481-5412	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/068943

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 1992-001688 A1 (PFIZER INC., et al.) 6 February 1992 See the whole document.	1-55,62-64
A	WO 2008-095944 A1 (EISAI LONDON RESEARCH LABORATORIES LIMITED, et al.) 14 August 2008	1-55,62-64
A	ALEXANDER HOEPPING, et al., Novel Conformationally Constrained Tropane Analogues by 6-endo-trig Radical Cyclization and Stille Coupling, Switch of Activity toward the serotonin and/or Norepinephrine Transporter. Journal of Medicinal Chemistry. 18 May 2000, 43(10), pp.2064-2071 See the whole document.	1-55,62-64

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2012/068943

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.: 56-61, 65-66
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 56-61, 65-66 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
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.:
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:

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2012/068943

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 01-23385 A2	05.04.2001	AU 2000-77233 A1 AU 7723300 A CA 2384692 A1 EP 1220854 A2 JP 2003-513020 A JP 2003-513020 T US 6982271 B1 WO 01-23385 A3 WO 01-23385A2 WO 01-23385A3 WO 01-23385A9	30.04.2001 30.04.2001 05.04.2001 10.07.2002 08.04.2003 08.04.2003 03.01.2006 05.04.2001 05.04.2001 24.01.2002 03.10.2002
WO 92-01688 A1	06.02.1992	AT 116317 T AU 660416 B2 AU 7894891 A BR 9106665 A CA 2086434 A1 CA 2086434 C CN 1058405 A0 DE 69106365 D1 DE 69106365 T2 DK0540526T3 EP 0540526 A1 EP 0540526 B1 ES 2065691 T3 FI 114473B1 FI 930262A FI 930262D0 GR 3015144T3 HU 62584A2 HU 9300188D0 HUT62584A IE 65000B1 IE 912560A1 IL 98860A IL 98860D0 JP 02-514137 B2 JP 2514137 B2 JP 5507687 T KR 10-1993-0701437 A MX 9100308 A MX 9100308 A1 N0302172B1 N0930222A N0930222D0 NZ 239063A PL 167568 B1 PT 98393A PT 98393B	15.01.1995 29.06.1995 18.02.1992 08.06.1993 24.01.1992 22.09.1998 05.02.1992 09.02.1995 04.05.1995 18.04.1995 12.05.1993 28.12.1994 16.02.1995 29.10.2004 22.01.1993 22.01.1993 31.05.1995 28.05.1993 28.04.1993 28.05.1993 04.10.1995 29.01.1992 27.11.1995 15.07.1992 30.04.1996 10.07.1996 04.11.1993 11.06.1993 28.02.1992 28.02.1992 02.02.1998 22.01.1993 22.01.1993 26.09.1995 30.09.1995 29.05.1992 29.01.1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2012/068943

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 05422354 A US 05641786 A US 05698568 A US 05821248 A US 05854256 A WO 92-01688A1 ZA9105727A	06.06.1995 24.06.1997 16.12.1997 13.10.1998 29.12.1998 06.02.1992 24.02.1993
WO 2008-095944 A1	14.08.2008	EP 2109611 A1 GB 0702265 D0 JP 2010-517981 A JP 2010-517981 T TW 200906399 A US 2010-0069354 A1 US 8178552 B2	21.10.2009 14.03.2007 27.05.2010 27.05.2010 16.02.2009 18.03.2010 15.05.2012

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 39/02	(2006.01)	A 6 1 P 39/02
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,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,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(72)発明者 ケム, ウィリアム, リード

アメリカ合衆国, フロリダ州 32605-3454, ゲインズビル, 1809 ノースウェスト
フォーティーセブンス ストリート

(72)発明者 ソティ, フェレンツ

アメリカ合衆国, フロリダ州 32601-8521, ゲインズビル, アパートメント 207,
708 サウスウェスト シックスティーンス アベニュー

(72)発明者 シン, ホン

アメリカ合衆国, フロリダ州 32605, ゲインズビル, 2104 ノースウェスト フォーティーセブンス ブレイス

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 CC17 CC75 CC94 DD12 DD17 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC27 GA02 GA04 GA07 GA08 MA01 MA04
NA14 ZA01 ZA02 ZA16 ZA18 ZB11 ZB26 ZC37 ZC39 ZC41
ZC42