【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成18年3月30日(2006.3.30)

【公表番号】特表2005-527495(P2005-527495A)
【公表日】平成17年9月15日(2005.9.15)
【年通号数】公開・登録公報2005-036
【出願番号】特願2003-565430(P2003-565430)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 451/02 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/35 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/46 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/16 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/18 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/24 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/36 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 493/08 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 451/02 ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ 31/35
Ａ６１Ｋ 31/46
Ａ６１Ｐ 25/00
Ａ６１Ｐ 25/16
Ａ６１Ｐ 25/18
Ａ６１Ｐ 25/24
Ａ６１Ｐ 25/36
Ａ６１Ｐ 43/00 １１１
Ｃ０７Ｄ 493/08 Ｂ

【手続補正書】
【提出日】平成18年2月10日(2006.2.10)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
a)トランスポーター又はレセプターに対するリガンド及び
b)前記リガンドに結合されたリンカー－アクセプター部分
を含む化合物であって、前記リンカー－アクセプター部分が、
１）前記トランスポーター又は前記レセプターと結合するアクセプター部分及び
２）前記リガンドを前記アクセプター部分に付着させるリンカー、
を含み、前記リンカーは、切断可能な結合を有し、その切断によって少なくとも２種の成分、(1) 前記アクセプター部分から成るバーブ及び(2)前記リガンドが生成し、該リガンドが、前記化合物から放出され、かつ、該リガンドが、前記トランスポーター又はレセプターに対して300nM未満のIC_{50}を有することを特徴とする化合物。
【請求項２】

前記化合物が、ドーパミントランスポーター、ノルエピネフリントランスポーター、セロトニントランスポーター、ドーパミンレセプター、ノルエピネフリンレセプター及びセロトニンレセプターから選択される少なくとも１種のトランスポーター又はレセプターに対するリガンドを含む請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

前記リガンドが、トロパンを含みかつ前記モノアミントランスポーターが、セロトニントランスポーターである請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

a)トランスポーター又はレセプターに対するリガンド及び

b)前記リガンドに結合されたリンカー－アクセプター部分

を含む化合物であって、前記リンカー－アクセプター部分が、

１）前記トランスポーター又は前記レセプターと結合するアクセプター部分及び

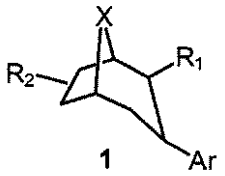
２）前記リガンドを前記アクセプター部分に付着させるリンカー、

を含み、前記リンカーが、切断可能な結合を有し、その切断によって少なくとも２種の成分、(1)前記アクセプター部分から成るバーブ及び(2)前記リガンドが生成し、該リガンドが、前記化合物から放出され、かつ、該リガンドが、トロパン部分を含みまた前記トランスポーター又はレセプターがセロトニントランスポーター、グルタメートレセプター、トレースアミンレセプター、オピオイドレセプター、及びカンナビノイドレセプターからなる群から選択されることを特徴とする化合物。

【請求項５】

前記リガンドが、下式１、

【化１】



を有する請求項１に記載の化合物。

（式中、2－、 3－、 6－又は7位は、 α又はβであり、

前記化合物は、ラセミ化合物又は1R－又は1S－配置であり、

X は、O、 NR_3、 NR_9、 CHR_3、 CHR_1、 CH_2、 CHW_1、 CW_1W_1、 CO、 S、 SO、 SO_2、 NSO_2R_3、 NSO_2R_1 又は CX_2Wであり、N、 C、 O 又はS原子は環の構成員であり、

Arは、未置換又は、－H、 －Br、 －Cl、 －I、 －F、 －OH、 $-CH_3$、 $-CF_3$、 $-NO_2$、 $-NH_2$、 －CN、 $-NHCOCH_3$、 $-C(CH_3)_3$、 $-C(CH_2)CH_3$、 $(CH_2)_qCH_3$（q=0～6）、 $-COCH_3$、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アリル、 イソプロピル、及びイソブチルから選択された１以上の基で置換されたフェニル又は1－ナフチル又は2－ナフチルであり、各置換基は、前記環の2、 3 及び/又は4位となり得、

W 又は X_2 は、H、 OH、 OCH_3、 OAc、 $OCOR_4$、 CH_3、 $(CH_2)_nCH_3$又はR_4であり、

W_1 は、H、 Br、 Cl、 I、 F、 OH、 OCH_3、 CF_3、 NO_2、 NH_2、 CN、 $NHCOCH_3$、 $N(CH_3)_2$、 $(CH_2)_nCH_3$、 $COCH_3$、又は$C(CH_3)_3$であり、

X_1 は、NR_3、 CH_2、 CHR_4、 CR_3R_4、 CO、 O、 S、SO、 SO_2、 NSO_2R_1又はNSO_2R_3であり、

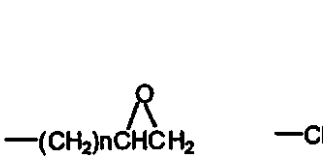
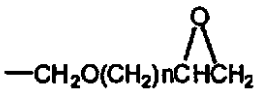
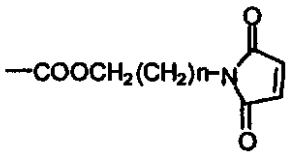
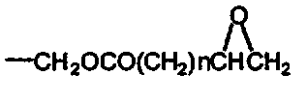
R_1 は、H、 $COOCH_3$、 $COOR_4$、 COR_4、 CH_2OH、 $(CH_2)_nOH$、 $(CH_2)_nOR_4$、 $CR_3=NOR_3$又は $CH=NR_3$

であり、

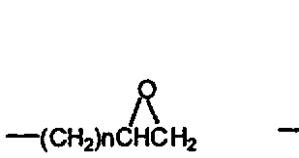
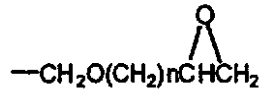
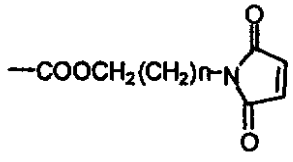
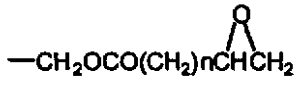
R_2 は、H、 OH、 $OCOR_4$、又は$OCOR_5$（R_5 は F、 Clでない。）であり、

R_3 は、H、 CH_3、 CH_2Ar、 $(CH_2)_nAr$、 Ar、低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニル、 $CH_2CH=CHZ$、 $(CH_2)_nOH$、 $(CH_2)_nOR_4$、 $CH=CHZ$、 CH_2J－マレイミド、 CH_2JN－マレイミド（ここでJ は、CH_2又は0である）、 $(CH_2)_nOCOCH_3$、 $(CH_2)_nOCOCH_2OCH_3$、 (CH

$_2)_n$－モルフォリン、 $(CH_2)_n$ －ピペリジン又は $(CH_2)_n$ －ピペラジンであり、
R_4 は、CH_3、 CH_2CH_3、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリル、イソプロピル又はイソブチルであり、
R_9 は、H、 $COOCH_3$、 $COOR_4$、 COR_4、 CH_2OH、 $(CH_2)_nOH$又は$(CH_2)_nOR_4$であり、
n = 0～4、
m = 0～4、及び
Z は、F、 Cl、 I 又は Brを表す。）
【請求項６】
前記リンカー－アクセプター部分が、
$(CH_2)_nOCH_2CH=CH_2$、 $COD(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nD(CH_2)_mCH=CH_2$、 $(CH_2)_nSCH_2CH=CH_2$、 $(CH_2)_nOCH_2(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH=CH_2$ 、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH$－(O :エポキシド)－CH_2、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH_3$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mOCH_3$ 、 $(CH_2)_nOCOCH(CH_3)_3$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH(CH_3)_2$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH_3$ 、 $(CH_2)_nOCOCH_2CH(R_2)_2$、 $(CH_2)_nOCOCHR_4CH(R_2)_2$、 $(CH_2)_nOCOCHCHR_2$、 $(CH_2)_nOCHCH(R_2)_2$、 $(CH_2)_n$ J－マレイミド、$(CH_2)_n$ JN－マレイミド、 $COO(CH_2)_m$－マレイミド、 $(CH_2)_nOCOCH_3$、 $(CH_2)_nOCOCH_2OCH_3$、
【化２】


、

、

、

、

から選択されるか、又はリンカー及びアクセプターを有するリンカーアクセプター構築物（式中、Dは、CH_2、 $(CH_2)_p$、 O、 S、 NH、 SO 及びSO_2であり、Jは、CH_2 又はOであり、n=0～4、 m=0～4、 p=0～3である。）である請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
前記リンカー－アクセプター部分が、
$(CH_2)_nOCH_2CH=CH_2$、 $COD(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nD(CH_2)_mCH=CH_2$、 $(CH_2)_nSCH_2CH=CH_2$、 $(CH_2)_nOCH_2(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH=CH_2$ 、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH$－(O :エポキシド)－CH_2、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH_3$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mOCH_3$ 、 $(CH_2)_nOCOCH(CH_3)_3$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH(CH_3)_2$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH_3$ 、$(CH_2)_nOCOCH_2CH(R_2)_2$、 $(CH_2)_nOCOCHR_4CH(R_2)_2$、$(CH_2)_nOCOCHCHR_2$、 $(CH_2)_nOCHCH(R_2)_2$、 $(CH_2)_n$ J－マレイミド、 $(CH_2)_n$ JN－マレイミド、 $COO(CH_2)_m$－マレイミド、 $(CH_2)_nOCOCH_3$、 $(CH_2)_nOCOCH_2OCH_3$、
【化３】


、

、

、

、

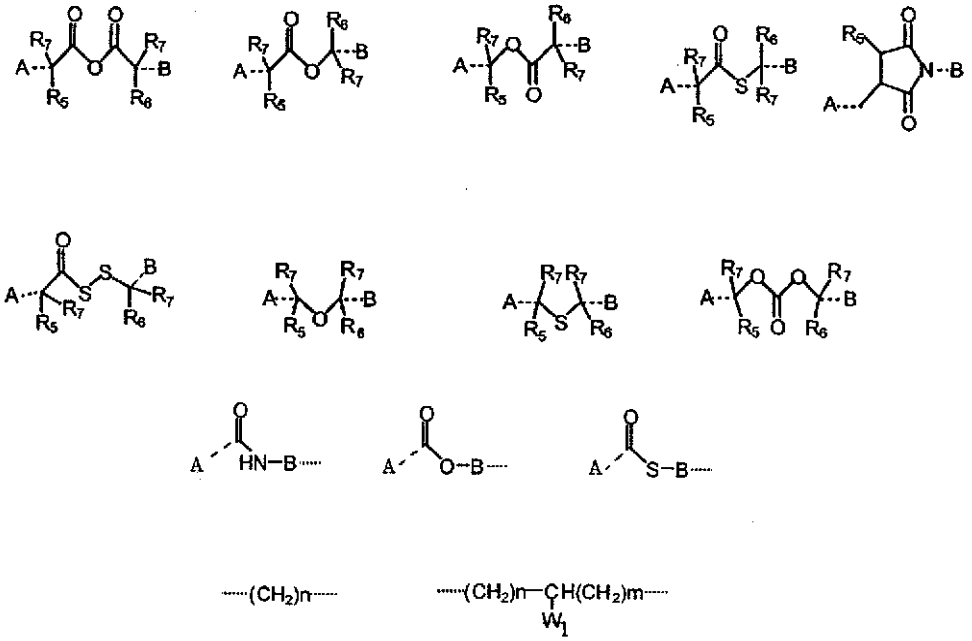
から選択されるか、又はリンカー及びアクセプターを含むリンカーアクセプター構築物（式中、D は、CH_2、 $(CH_2)_p$、 O、 S、 NH、 SO又はSO_2であり、Jは、CH_2 又は Oであり、

n= 0～4、 m=0～4、 p= 0～3であり、前記リンカー－アクセプター部分が、R_1、 R_2、 R_3、 R_4又はArの１又は２つにある）である請求項５に記載の化合物。

【請求項８】

前記リンカーが、

【化４】



（式中、A 及び/又はBは、それぞれ独立に、－$(CH_2)_n$－D－$(CH_2)_m$－であり、
D は、CH_2、 $(CH_2)_p$、 O、 S、 NH、 SO 又は SO_2であり、
R_5、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立にH、 CH_3、 $(CH_3)_2$、 $(CH_2)_nSO_3Q$、アルキル、 (アルキル)$_2$、 アルケニル、 アルキニル、 Ar、 F、 Cl又はOCH_3であり、
Q は、K^+、 Na^+、 Li^+、 Ca^{2+}、 NH_4^+、 RNH_3^+又は他の医薬的に許容される塩であり、
n = 0～4、
m = 0～4、及び
p = 0～3を表す。）
を含む請求項１に記載の組成物。

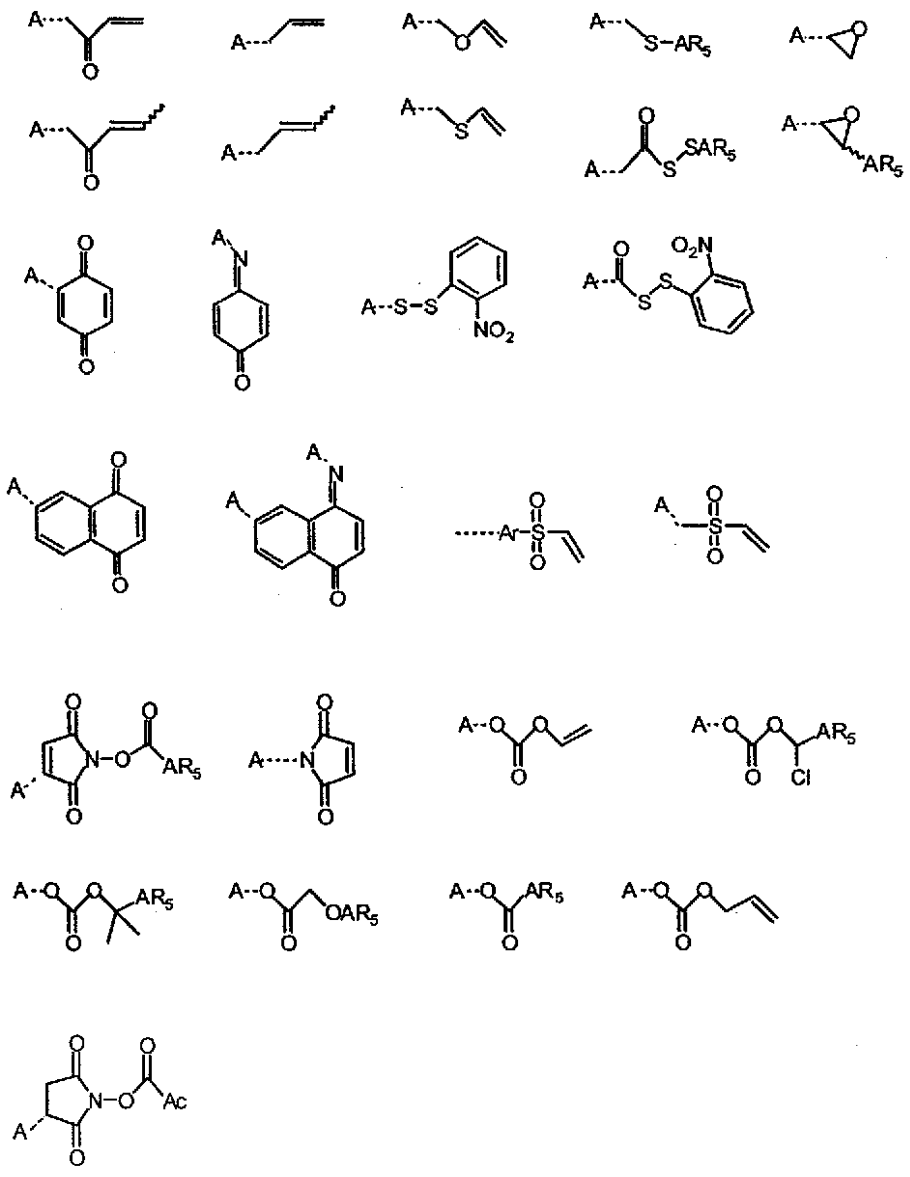
【請求項９】

前記リンカーが、－$(CH_2)_nO(CH_2)_m$－、 －$(CH_2)_nOCO(CH_2)_m$－、 －$(CH_2)_nCOO(CH_2)_m$－、 －$(CH_2)_nS(CH_2)_m$－（式中、n 及びm =0～4である。）から選択される請求項１に記載の化合物。

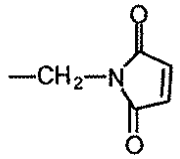
【請求項１０】

前記アクセプターが、以下の構造、

【化５】

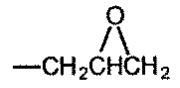


（式中、A は、－$(CH_2)_n$－D－$(CH_2)_m$－であり、
D は、CH_2、 $(CH_2)_p$、 O、 S、 NH、 SO 又は SO_2であり、
R_5 は、 H、 CH_3、 $(CH_3)_2$、 $(CH_2)_nSO_3Q$、 アルキル、 (アルキル)$_2$、 アルケニル、 アルキニル、 Ar、 F、 Cl、 OCH_3であり、及び
Q は、K^+、 Na^+、 Li^+、 Ca^{2+}、 NH_4^+、 RNH_3^+又は他の医薬的に許容される塩を表す。）
から選択される請求項１に記載の化合物。
【請求項１１】
前記アクセプターが、以下の構造、
－$CH_2CH=CH_2$、
【化６】

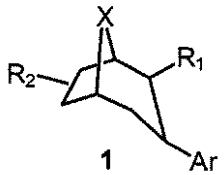


及び

【化７】



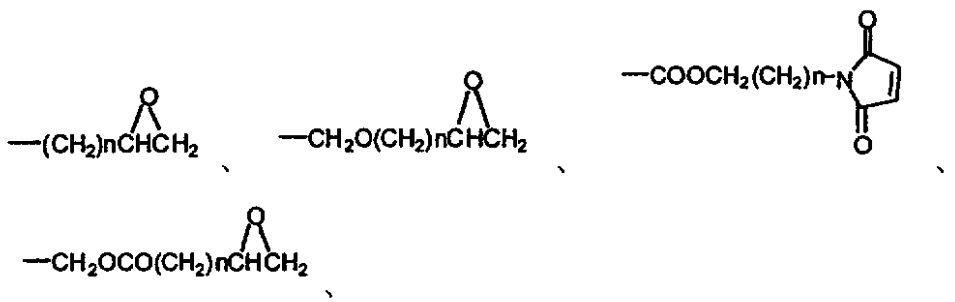
から選択される請求項１に記載の化合物。
【請求項１２】
以下の構造、
【化８】



を有する化合物。
（式中、2－、 3－、 6－又は7－位が、α又はβであり、
前記化合物が、ラセミ体又は 1R－ 又は1S－ 配置であり、
X は、O、 NR_3、 NR_9、 CHR_3、 CHR_1、 CH_2、 CHW_1、 CW_1W_1、 CO、 S、 SO、 SO_2、 NSO_2R_3、 NSO_2R_1 又はCX_2Wであり、N、 C、 O 又はS原子が環の構成員であり、
Arは、未置換の又は－H、 －Br、 －Cl、 －I、 －F、 －OH、 －OR_4、 －CH_3、 －CF_3、 －NO_2、 －NH_2、 －CN、 －$NHCOCH_3$、 －$C(CH_3)_3$、 －$C(CH_2)CH_3$、 $(CH_2)_qCH_3$、（式中、q=0～6である。）、 －$COCH_3$、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アリル、 イソプロピル、及びイソブチルから選択される１以上の基で置換されたフェニル又は1－ナフチル 又は 2－ナフチルであり、各置換基は、前記環の2、 3 及び/又は4位となり得、
W 又はX_2 は、H、 OH、 OCH_3、 OAc、 $OCOR_4$、 CH_3、 $(CH_2)_nCH_3$又はR_4であり、
W_1 は、H、 Br、 Cl、 I、 F、 OH、 OCH_3、 CF_3、 NO_2、 NH_2、 CN、 $NHCOCH_3$、 $N(CH_3)_2$、 $(CH_2)_nCH_3$、 $COCH_3$、 又は$C(CH_3)_3$であり、
X_1 は、NR_3、 CH_2、 CHR_4、 CR_3R_4、 CO、 O、 S、SO、 SO_2、 NSO_2R_1、又はNSO_2R_3であり、
R_1 は、H、 $COOCH_3$、 $COOR_4$、 COR_4、 CH_2OH、 $(CH_2)_nOH$、 $(CH_2)_nOR_4$、 $CR_3=NOR_3$、 $CH=NR_3$、R_8であり、

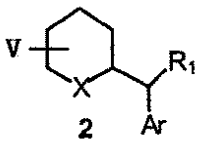
R_2 は、H、 OH、 $OCOR_4$、 R_8、 $OCOR_5$（式中、R_5 は、 F、 Clでない。）であり、
R_3 は、H、 CH_3、 CH_2Ar、 $(CH_2)_nAr$、 R_8、 Ar、 低級アルキル、 低級アルケニル又は低級アルキニル、 $CH_2CH=CHZ$、 $(CH_2)_nOH$、 $(CH_2)_nOR_4$、 $CH=CHZ$、CH_2J－マレイミド、 CH_2JN－マレイミド（ここでJ = CH_2 又はO）、 $(CH_2)_nOCOCH_3$、 $(CH_2)_nOCOCH_2OCH_3$、 $(CH_2)_n$－モルフォリン、 $(CH_2)_n$ －ピペリジン、 $(CH_2)_n$ －ピペラジンであり
R_4 は、CH_3、 CH_2CH_3、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アリル、 イソプロピル、 イソブチル、 R_8であり、
R_9 は、H、 $COOCH_3$、 $COOR_4$、 COR_4、 CH_2OH、 $(CH_2)_nOH$、 $(CH_2)_nOR_4$、 R_8であり、
R_8 は、$(CH_2)_nOCH_2CH=CH_2$、 $COD(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nD(CH_2)_mCH=CH_2$、 $(CH_2)_nSCH_2CH=CH_2$、 $(CH_2)_nOCH_2(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH=CH_2$ 、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH$－(O：エポキシド)－CH_2、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH_3$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mOCH_3$ 、 $(CH_2)_nOCOCH(CH_3)_3$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH(CH_3)_2$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH_3$ 、 $(CH_2)_nOCOCH_2CH(R_2)_2$、 $(CH_2)_nOCOCHR_4CH(R_2)_2$、 $(CH_2)_nOCOCHCHR_2$、 $(CH_2)_nOCHCH(R_2)_2$、 $(CH_2)_n$ J－マレイミド、 $(CH_2)_n$ JN－マレイミド、 $COO(CH_2)_m$－マレイミド、 $(CH_2)_nOCOCH_3$、 $(CH_2)_nOCOCH_2OCH_3$、

【化９】



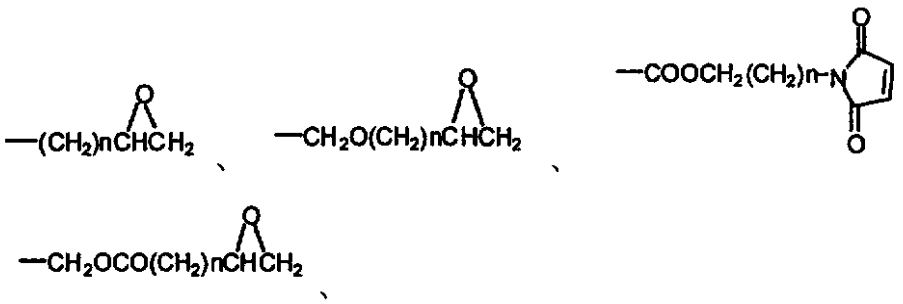
であるか、又はリンカー及びアクセプターを含むリンカーアクセプター構築物であり、（式中、D は、CH_2、 $(CH_2)_p$、 O、 S、 NH、 SO 及び SO_2であり、R_8 は、R_1、 R_2、 R_3、 R_4、 又はArの１又は２つにあり、n= 0～4、 m=0～4、 p= 0～3、及びZ は、F、 Cl、 I 又はBrである。）
ただし、前記化合物は、ペンター4－エン酸－(3α－(3,4－ジクロロフェニル)－8－オキサビシクロ[3.2.1]オクト－2β－イル)メチルエステル(0－1893)、 2β－カルボメトキシ－3β－(4－フルオロフェニル)－8－[2－(3－オキシラニルプロピオニロキシ)エチル]－8－アザビシクロ[3.2.1]オクタン(0－1899)、 3α－(3,4－ジクロロフェニル)－2β－ペンター4－エニロキシメチル－8－オキサビシクロ[3.2.1]オクタン(0－2153)、 3－メチルブタン酸－[3α －(3,4－ジクロロフェニル)－8－オキサビシクロ[3.2.1]オクト－2β－イル]メチルエステル(0－2059)、 ペンタン酸－[3α －(3,4－ジクロロフェニル)－8－オキサビシクロ[3.2.1]オクト－2β－イル]メチルエステル(0－2102)、又は3－オキシラニル－プロピオン酸[3α－(3,4－ジクロロフェニル)－8－オキサビシクロ[3.2.1]オクト－3β－イル[メチルエステル](0－1834)ではない。）
【請求項１３】
a)トランスポーター又はレセプターに対するリガンド及び
b)前記リガンドに結合されたリンカー－アクセプター部分、
を含む化合物であって、前記リンカー－アクセプター部分が、
１）前記トランスポーター又は前記レセプターと結合するアクセプター部分及び
２）前記リガンドを前記アクセプター部分に付着させるリンカー、
を含み、前記リンカーが、切断可能な結合を含有し、また前記リガンドが、下式２、

【化１０】



を有することを特徴とする化合物。
（式中、2又は 2'－位は R 又はSであり、
X は、O、 NR_3、 NR_9、 CHR_3、 CHR_1、 CH_2、 CHW_1、 CW_1W_1、 CO、 S、 SO、 SO_2、 NSO_2R_3、 NSO_2R_1 又はCX_2Wであり、N、 C、 O 又はS原子は環の構成員であり、
V は、H、 －Br、 －Cl、 －I、 －F、 －OH、 $-CH_3$、 $-CF_3$、 $-NO_2$、 $-NH_2$、 －CN、 $-NHCOCH_3$、 $-C(CH_3)_3$、 $C(CH_2)CH_3$、 $(CH_2)_qCH_3$（q=0～6）、 $-COCH_3$、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリル、イソプロピル、イソブチルであり、各置換基は、前記環の2、 3 及び/又は4位となり得、
Ar は、未置換の又は －H、 －Br、 －Cl、 －I、 －F、 －OH、 $-CH_3$、 $-CF_3$、 $-NO_2$、 $-NH_2$、 －CN、 $-NHCOCH_3$、 $-C(CH_3)_3$、 $-C(CH_2)CH_3$、 $(CH_2)_qCH_3$、（q=0～6）、 $-COCH_3$、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アリル、 イソプロピル、 イソブチルから選択される１以上の基で置換されたフェニル又は1－ナフチル又は2－ナフチルであり、各置換基は、前記環の2、 3 及び/又は4位となり得、
W 又はX_2 は、H、 OH、 OCH_3、 OAc、 $OCOR_4$、 CH_3、 $(CH_2)_nCH_3$、 R_4であり、
W_1 は、H、 Br、 Cl、 I、 F、 OH、 OCH_3、 CF_3、 NO_2、 NH_2、 CN、 $NHCOCH_3$、 $N(CH_3)_2$、 $(CH_2)_nCH_3$、 $COCH_3$、 又は$C(CH_3)_3$であり、
X_1 は、NR_3、 CH_2、 CHR_4、 CR_3R_4、 CO、 O、 S、 SO、 SO_2、 NSO_2R_1、又は NSO_2R_3であり、
R_1 は、H、 $COOCH_3$、 $COOR_4$、 COR_4、 CH_2OH、 $(CH_2)_nOH$、 $(CH_2)_nOR_4$、 $CR_3=NOR_3$、 $CH=NR_3$であり、
R_3 は、H、 CH_3、 CH_2Ar、 $(CH_2)_nAr$、 Ar、 低級アルキル、 低級アルケニル又は 低級アルキニル、 $CH_2CH=CHZ$、 $(CH_2)_nOH$、 $(CH_2)_nOR_4$、 $CH=CHZ$、 CH_2J－マレイミド、 CH_2JN－マレイミド（ここでJ は、CH_2 又はO）、 $(CH_2)_nOCOCH_3$、 $(CH_2)_nOCOCH_2OCH_3$、 $(CH_2)_n$－モルフォリン、 $(CH_2)_n$－ピペリジン、 $(CH_2)_n$－ピペラジンであり、
R_4 は、CH_3、 CH_2CH_3、アルキル、 アルケニル、アルキニル、 アリル、 イソプロピル、 イソブチルであり、
J は、CH_2 又はOであり、
n = 0～4、
m = 0～4、及び
Z = F、 Cl、 I 又はBr
を表す。）
【請求項１４】
前記リンカー－アクセプター部分が、
$(CH_2)_nOCH_2CH=CH_2$、 $COD(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nD(CH_2)_mCH=CH_2$、 $(CH_2)_nSCH_2CH=CH_2$、 $(CH_2)_nOCH_2(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH=CH_2$ 、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH$－(O：エポキシド)－CH_2、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH_3$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mOCH_3$ 、 $(CH_2)_nOCOCH(CH_3)_3$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH(CH_3)_2$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH_3$ 、 $(CH_2)_nOCOCH_2CH(R_2)_2$、 $(CH_2)_nOCOCHR_4CH(R_2)_2$、 $(CH_2)_nOCOCHCHR_2$、 $(CH_2)_nOCHCH(R_2)_2$、 $(CH_2)_n$ J－マレイミド、 $(CH_2)_n$ JN－マレイミド、 $COO(CH_2)_m$－マレイミド、 $(CH_2)_nOCOCH_3$、 $(CH_2)_nOCOCH_2OCH_3$、

【化１１】

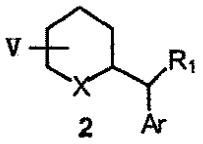


から選択されるか、又はリンカー及びアクセプターを含むリンカーアクセプター構築物（式中、Dは、CH_2、$(CH_2)_p$、O、S、NH、SO及びSO_2であり、n=0～4、m=0～4、及びp=0～3であり、前記リンカーアクセプター部分が、R_1、R_2、R_3、R_4、V又はArの１又は２つにある）である請求項１３に記載の化合物。

【請求項１５】

以下の構造、

【化１２】



を有する化合物。

（式中、2又は2'－位は、R又はSであり、

Xは、O、NR_3、NR_9、CHR_3、CHR_1、CH_2、CHW_1、CW_1W_1、CO、S、SO、SO_2、NSO_2R_3、NSO_2R_1又はCX_2Wであり、N、C、O又はS原子は環の構成員であり、

Vは、H、－Br、－Cl、－I、－F、－OH、－OR_4、－CH_3、－CF_3、－NO_2、－NH_2、－CN、－$NHCOCH_3$、－$C(CH_3)_3$、$C(CH_2)CH_3$、$(CH_2)_qCH_3$（q=0～6）、－$COCH_3$、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリル、イソプロピル、イソブチルであり、各置換基は、前記環の2、3及び/又は4位となり得、

Arは、未置換又は－H、－Br、－Cl、－I、－F、－OH、－OR_4、－CH_3、－CF_3、－NO_2、－NH_2、－CN、－$NHCOCH_3$、－$C(CH_3)_3$、－$C(CH_2)CH_3$、$(CH_2)_qCH_3$（q=0～6）、－$COCH_3$、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリル、イソプロピル、イソブチルから選択された１種以上の基で置換されたフェニル又は1－ナフチル又は2－ナフチルであり、各置換基は、前記環の2、3及び/又は4位となり得、

W又はX_2は、H、OH、OCH_3、OAc、$OCOR_4$、CH_3、$(CH_2)_nCH_3$、R_4であり、

W_1は、H、Br、Cl、I、F、OH、OCH_3、CF_3、NO_2、NH_2、CN、$NHCOCH_3$、$N(CH_3)_2$、$(CH_2)_nCH_3$、$COCH_3$、又は$C(CH_3)_3$であり、

X_1は、NR_3、CH_2、CHR_4、CR_3R_4、CO、O、S、SO、SO_2、NSO_2R_1、又はNSO_2R_3であり、

R_1は、H、$COOCH_3$、$COOR_4$、COR_4、CH_2OH、$(CH_2)_nOH$、$(CH_2)_nOR_4$、$CR_3=NOR_3$、$CH=NR_3$、R_8であり、

R_3は、H、CH_3、CH_2Ar、$(CH_2)_nAr$、R_8、Ar、低級アルキル、低級アルケニル又は低級アルキニル、$CH_2CH=CHZ$、$(CH_2)_nOH$、$(CH_2)_nOR_4$、$CH=CHZ$、CH_2J－マレイミド、CH_2JN－マレイミド（ここでJは、CH_2又はO）、$(CH_2)_nOCOCH_3$、$(CH_2)_nOCOCH_2OCH_3$、$(CH_2)_n$－モルフォリン、$(CH_2)_n$－ピペリジン、$(CH_2)_n$－ピペラジンであり、

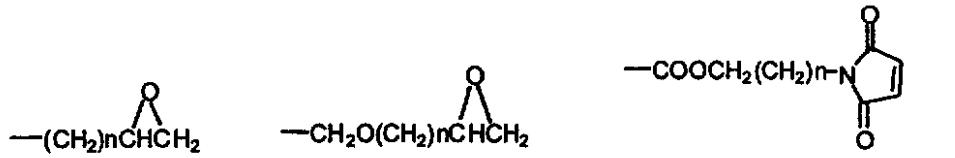
R_4は、CH_3、CH_2CH_3、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリル、イソプロピル、イソブチル、R_8であり、

R_9は、H、$COOCH_3$、$COOR_4$、COR_4、CH_2OH、$(CH_2)_nOH$、$(CH_2)_nOR_4$、R_8であり、

R_8は、$(CH_2)_nOCH_2CH=CH_2$、$COD(CH_2)_nCH=CH_2$、$(CH_2)_nD(CH_2)_mCH=CH_2$、$(CH_2)_nSCH_2CH=C$

H_2、 $(CH_2)_nOCH_2(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH=CH_2$ 、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH$－(O :エポキシド)－CH_2、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH_3$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mOCH_3$ 、 $(CH_2)_nOCOCH(CH_3)_3$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH(CH_3)_2$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH_3$ 、 $(CH_2)_nOCOCH_2CH(R_2)_2$、 $(CH_2)_nOCOCHR_4CH(R_2)_2$、 $(CH_2)_nOCOCHCHR_2$、 $(CH_2)_nOCHCH(R_2)_2$、 $(CH_2)_n$ J－マレイミド、 $(CH_2)_n$ JN－マレイミド、 $COO(CH_2)_m$－マレイミド、 $(CH_2)_nOCOCH_3$、 $(CH_2)_nOCOCH_2OCH_3$、

【化１３】



、

又はリンカー及びアクセプターを含むリンカーアクセプター構築物である。

（式中、D は、CH_2、 $(CH_2)_p$、 O、 S、 NH、 SO 及びSO_2であり、

ここでR_8は、R_1、 R_2、 R_3、 R_4、 V又はArの１又は２つであり、

n = 0～4、

m = 0～4、

p = 0～3、及び

Z は、F、 Cl、 I 又はBrを表す。））

【請求項１６】

a)トランスポーター又はレセプターに対するリガンド及び

b)前記リガンドに結合されたリンカー－アクセプター部分、

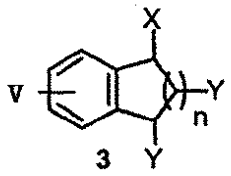
を含む化合物であって、前記リンカー－アクセプター部分が、

１）前記トランスポーター又は前記レセプターと結合するアクセプター部分及び

２）前記リガンドを前記アクセプター部分に付着させるリンカー、

を含み、前記リンカーは、切断可能な結合を含み、また前記リガンドは、下式３、

【化１４】



を有することを特徴とする化合物。

（式中、X、 Y (R_1 又はAr) は、α又はβのいずれかであり、かつ、前記環は、部分的又は完全に不飽和であり、

X は、OR_3、 NHR_3、 CH_2R_3、 CH_2R_1、 CH_2R_1、 CHR_1R_3、 SR_3、 SO_2R_3、 SOR_3であり、

Y は、R_1 及びArであり、少なくとも１つの Y は、 R_1 及び少なくとも１つの Y は、Ar であり、

V は、H、 －Br、 －Cl、 －I、 －F、 －OH、 $-OR_4$、 $-CH_3$、 $-CF_3$、 $-NO_2$、 $-NH_2$、 －CN、 $-NHCOCH_3$、 $-C(CH_3)_3$、 $C(CH_2)CH_3$、 $(CH_2)_qCH_3$ (q=0～6) 、 $-COCH_3$、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アリル、 イソプロピル、 イソブチルであり、

各置換基は、前記環の2、 3 及び/又は4位となり得、

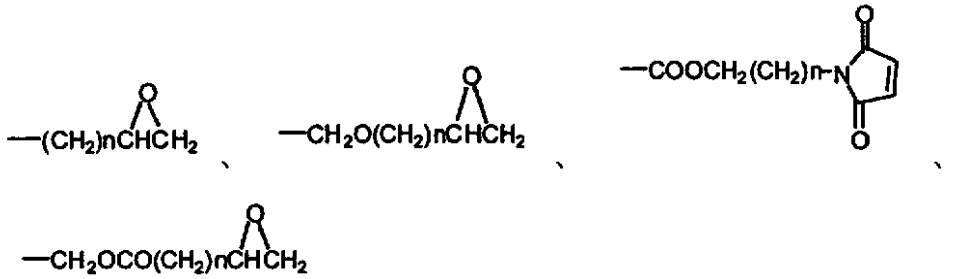
Ar は、未置換の又は－H、 －Br、 －Cl、 －I、 －F、 －OH、 $-CH_3$、 $-CF_3$、 $-NO_2$、 $-NH_2$、 －CN、 $-NHCOCH_3$、 $-C(CH_3)_3$、 $-C(CH_2)CH_3$、 $(CH_2)_qCH_3$、 (q=0－6) 、 $-COCH_3$、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アリル、 イソプロピル、 イソブチルから選択された１種以上の基で置換されたフェニル又は 1－ナフチル 又は 2－ナフチルであり、各置換基は、前記環の2、 3 及び/又は4位となり得、

R_1 は、H、 $COOCH_3$、 $COOR_4$、 COR_4、 CH_2OH、 $(CH_2)_nOH$、 $(CH_2)_nOR_4$、 $CR_3=NOR_3$、 $CH=NR_3$であり、
R_3 は、H、 CH_3、 CH_2Ar、 $(CH_2)_nAr$、 Ar、 低級アルキル、 低級アルケニル又は低級アルキニル、 $CH_2CH=CHZ$、 $(CH_2)_nOH$、 $(CH_2)_nOR_4$、 $CH=CHZ$、 CH_2J－マレイミド、 CH_2JN－マレイミド(ここで J = CH_2 又は0)、 $(CH_2)_nOCOCH_3$、 $(CH_2)_nOCOCH_2OCH_3$、 $(CH_2)_n$－モルフォリン、 $(CH_2)_n$－ピペリジン、 $(CH_2)_n$－ピペラジンであり、
R_4 は、CH_3、 CH_2CH_3、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アリル、 イソプロピル、 イソブチルであり、
n = 0～4、 及び
m = 0～4を表す。）

【請求項１７】

前記リンカー－アクセプター部分が、
$(CH_2)_nOCH_2CH=CH_2$、 $COD(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nD(CH_2)_mCH=CH_2$、 $(CH_2)_nSCH_2CH=CH_2$、 $(CH_2)_nOCH_2(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH=CH_2$ 、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH$－(O : エポキシド)－CH_2、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH_3$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mOCH_3$ 、 $(CH_2)_nOCOCH(CH_3)_3$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH(CH_3)_2$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH_3$ 、 $(CH_2)_nOCOCH_2CH(R_2)_2$、 $(CH_2)_nOCOCHR_4CH(R_2)_2$、 $(CH_2)_nOCOCHCHR_2$、 $(CH_2)_nOCHCH(R_2)_2$、 $(CH_2)_n$ J－マレイミド、 $(CH_2)_n$ JN－マレイミド、 $COO(CH_2)_m$－マレイミド、 $(CH_2)_nOCOCH_3$、 $(CH_2)_nOCOCH_2OCH_3$、

【化１５】

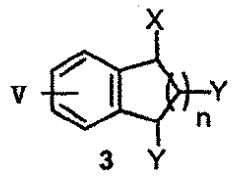


又はリンカー及びアクセプターを有するリンカーアクセプター構築物（式中、D は、CH_2、 $(CH_2)_p$、 O、 S、 NH、 SO 及び SO_2であり、 n= 0～4、 m=0～4、 及び p = 0～3であり、前記リンカー－アクセプター部分は、R_1、 R_2、 R_3、 R_4、 V 又は Arの１又は２つにある。）から選択される請求項１６に記載の化合物。

【請求項１８】

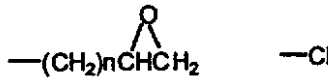
以下の構造、

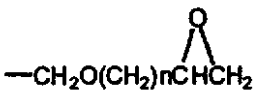
【化１６】

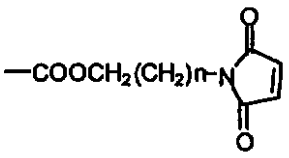


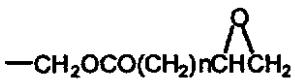
を有する化合物。
（式中、X、 Y (R_1 又はAr) は、α又はβのいずれかであり、前記環は、部分的又は完全に不飽和であり、
X は、OR_3、 NHR_3、 CH_2R_3、 CH_2R_1、 CH_2R_1、 CHR_1R_3、 SR_3、 SO_2R_3、又はSOR_3であり、
Y は、R_1 及びArであり、 ここで少なくとも１つのY は、R_1 でありまた、少なくとも１

つのY は、Arであり、
V は、H、 －Br、 －Cl、 －I、 －F、 －OH、 －OR_4、 －CH_3、 －CF_3、 －NO_2、 －NH_2、 －CN、 －$NHCOCH_3$、 －$C(CH_3)_3$、 $C(CH_2)CH_3$、 $(CH_2)_qCH_3$、 （ここでq=0～6）、 －$COCH_3$、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アリル、 イソプロピル、 イソブチルであり、各置換基は、前記環の2、 3 及び/又は4位となり得、
Arは、未置換又は－H、 －Br、 －Cl、 －I、 －F、 －OH、 －OR_4、 －CH_3、 －CF_3、 －NO_2、 －NH_2、 －CN、 －$NHCOCH_3$、－$C(CH_3)_3$、－$C(CH_2)CH_3$、$(CH_2)_qCH_3$（q=0～6）、 －$COCH_3$、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アリル、 イソプロピル、 イソブチルから選択された１種以上の基で置換されたフェニル又は 1－ナフチル又は 2－ナフチルであり、各置換基は、前記環の2、 3 及び/又は4位となり得、
R_1 は、H、 $COOCH_3$、 $COOR_4$、 COR_4、 CH_2OH、 $(CH_2)_nOH$、 $(CH_2)_nOR_4$、 $CR_3=NOR_3$、 $CH=NR_3$、 R_8であり、
R_3 は、H、 CH_3、 CH_2Ar、 $(CH_2)_nAr$、 R_8、 Ar、 低級アルキル、 低級アルケニル又は低級アルキニル、 $CH_2CH=CHZ$、 $(CH_2)_nOH$、 $(CH_2)_nOR_4$、 $CH=CHZ$、 CH_2J－マレイミド、 CH_2JN－マレイミド（ J はCH_2 又は0である）、 $(CH_2)_nOCOCH_3$、 $(CH_2)_nOCOCH_2OCH_3$、 $(CH_2)_n$－モルフォリン、 $(CH_2)_n$－ピペリジン、 $(CH_2)_n$－ピペラジンであり、
R_4 は、CH_3、 CH_2CH_3、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アリル、 イソプロピル、 イソブチルであり、
ここで、R_1、 R_3、R_4 、R_9の１又は２つは、 R_8 又は V であり、又は Ar = OR_4であり、
R_8 は、$(CH_2)_nOCH_2CH=CH_2$、 $COD(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nD(CH_2)_mCH=CH_2$、 $(CH_2)_nSCH_2CH=CH_2$、 $(CH_2)_nOCH_2(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nCH=CH_2$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH=CH_2$ 、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH$－(O:エポキシド)－CH_2、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH_3$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mOCH_3$ 、 $(CH_2)_nOCOCH(CH_3)_3$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH(CH_3)_2$、 $(CH_2)_nOCO(CH_2)_mCH_3$ 、 $(CH_2)_nOCOCH_2CH(R_2)_2$、 $(CH_2)_nOCOCHR_4CH(R_2)_2$、 $(CH_2)_nOCOCHCHR_2$、 $(CH_2)_nOCHCH(R_2)_2$、 $(CH_2)_n$ J－マレイミド、 $(CH_2)_n$ JN－マレイミド、 $COO(CH_2)_m$－マレイミド、 $(CH_2)_nOCOCH_3$、 $(CH_2)_nOCOCH_2OCH_3$、
【化１７】



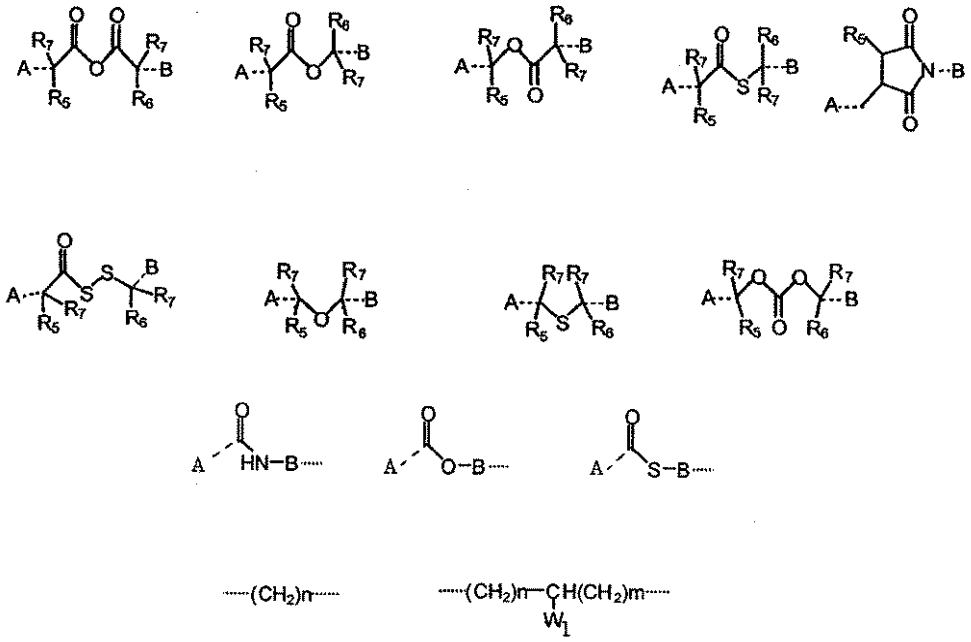
、


、


、


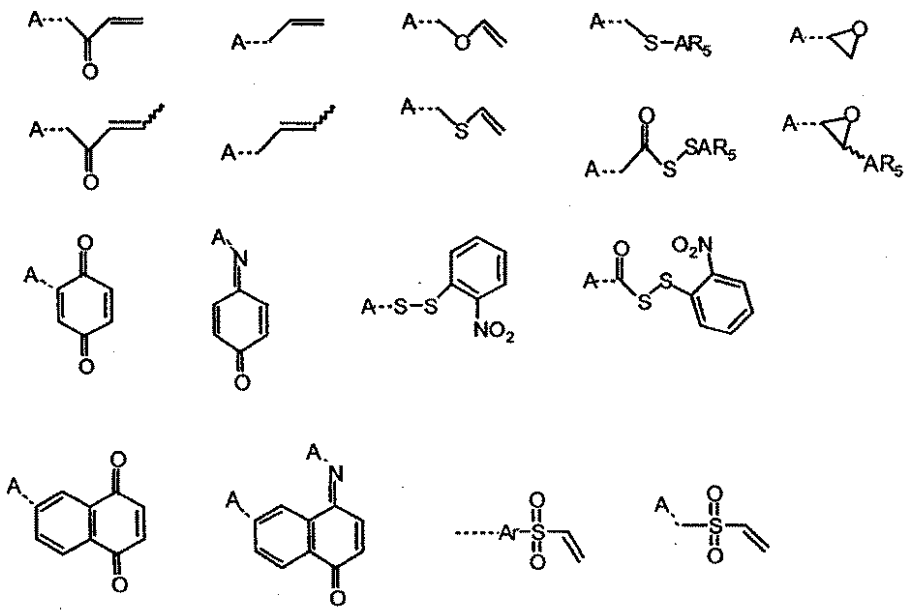
又はリンカー及びアクセプターを含むリンカーアクセプター構築物である。
（式中、D は、CH_2、 $(CH_2)_p$、 O、 S、 NH、 SO 又はSO_2であり、
n = 0～4、
m = 0～4、
p = 0～3、及び
Z は、F、 Cl、 I 又はBrを表す。））
【請求項１９】
前記リンカーが、以下の構造、

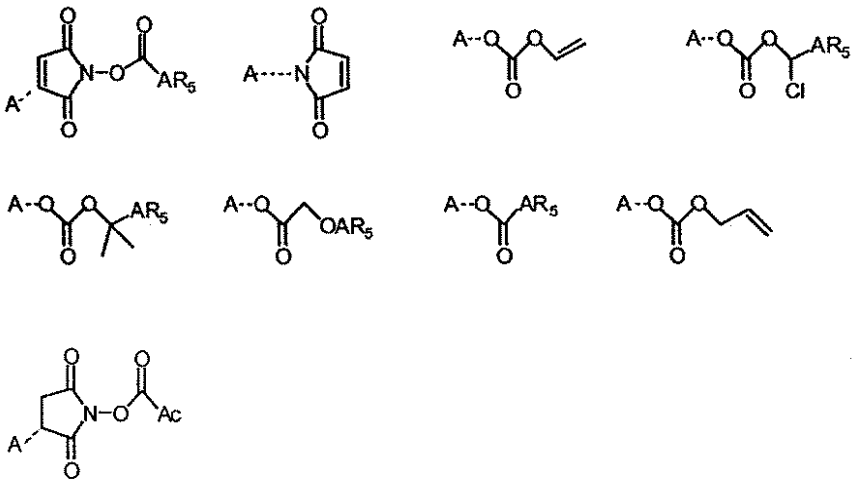
【化１８】



（式中、 A 及びB は、それぞれ独立して－$(CH_2)_n$－D－$(CH_2)_m$－、
D = CH_2、 $(CH_2)_p$、 O、 S、 NH、 SO 又はSO_2を表す。）から選択され、
前記アクセプターが、以下の構造、

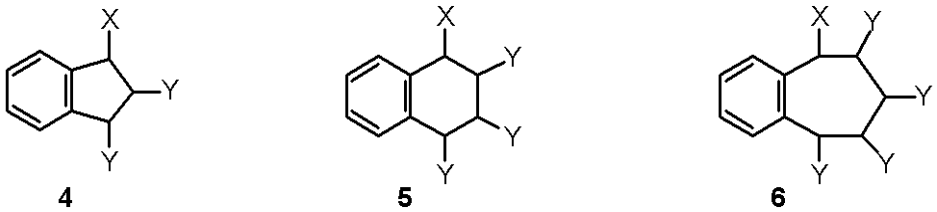
【化１９】





（式中、 R_5、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に H、 CH_3、 $(CH_3)_2$、 $(CH_2)_nSO_3Q$、 アルキル
、 $(アルキル)_2$、 アルケニル、 アルキニル、 Ar、 F、 Cl又は OCH_3であり、
Q は、K^+、 Na^+、 Li^+、 Ca^{2+}、 NH_4^+、 RNH_3^+又は他の医薬的に許容される塩であり、
n = 0～4、
m = 0～4、 及び
p = 0～3を表す。）
から選択される請求項１に記載の化合物。
【請求項２０】
Arが、3,4－ジCl、 3－Cl,4－$C(CH_2)CH_3$、 3－Br,4－$C(CH_2)CH_3$、 3－I,4－$C(CH_2)CH_3$、 4－Cl,3－$C(CH_2)CH_3$、 4－Br,3－$C(CH_2)CH_3$、 4－I,3－$C(CH_2)CH_3$、 3,4－ジOH、 3,4－ジOAc、 3,4－ジOCH_3、 3－OH,4－Cl、 3－OH,4－F、 3－Cl,4－OH、 及び3－F,4－OH
から選択される基で置換されるフェニルである請求項５、１２～１６、及び１８のいずれかに記載の化合物。
【請求項２１】
前記化合物が、下式、

【化２０】



4　　5　　6

（式中、Yは、Ar又はR_1を表す。）
から選択される式を有する請求項１６又は１８に記載の化合物。
【請求項２２】
前記化合物が、式１を有し、かつXが、N－R_3又はOから選択される請求項１２又は１５に記載の化合物。
【請求項２３】
前記化合物が、式１を有し、かつR_2が、Hである請求項２２に記載の化合物。
【請求項２４】
2β－カルボメトキシ－3β－(4－フルオロフェニル)－8－(3－メトキシアセトキシプロピル)－8－アザビシクロ[3.2.1]オクタン(0－1071)である化合物。
【請求項２５】

2β－カルボメトキシ－3β－(4－フルオロフェニル)－8－(2－アセトキシエチル)－8－アザビシクロ[3.2.1]オクタン(0－1103)である化合物。

【請求項２６】

2β－カルボメトキシ－3β－(4－フルオロフェニル)－8－(2－マレイミドエチル)－8－アザビシクロ[3.2.1]オクタン(0－1233)である化合物。

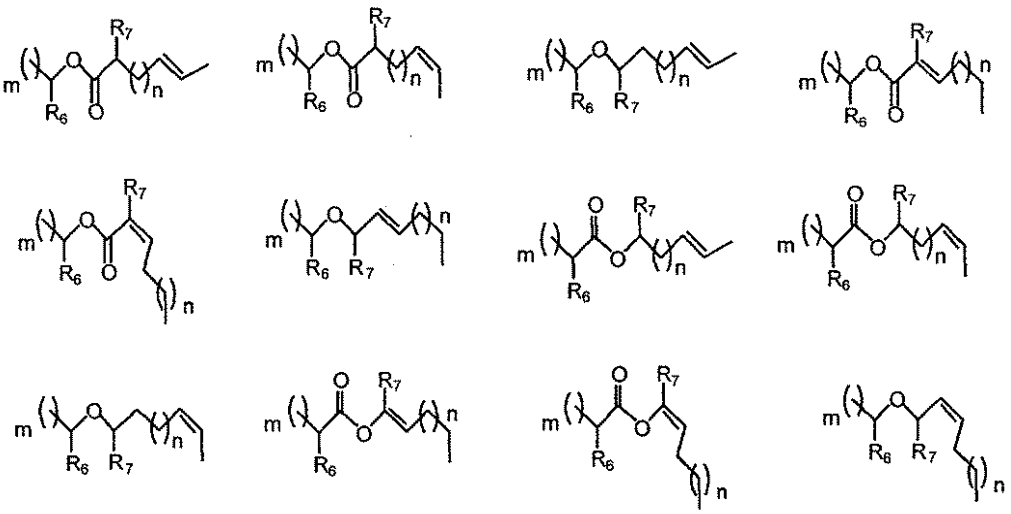
【請求項２７】

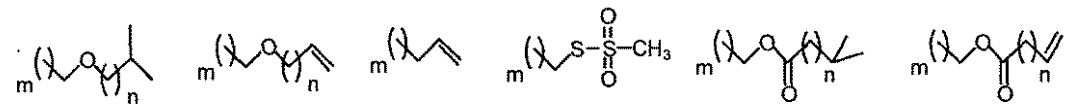
前記リガンドが、神経伝達物質レセプターに対するリガンドである請求項１に記載の化合物。

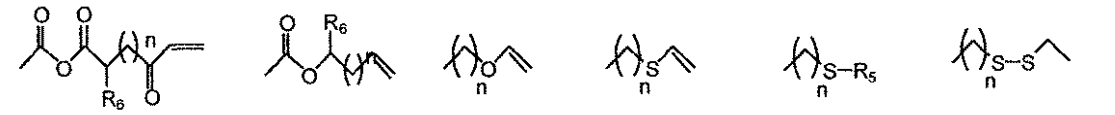
【請求項２８】

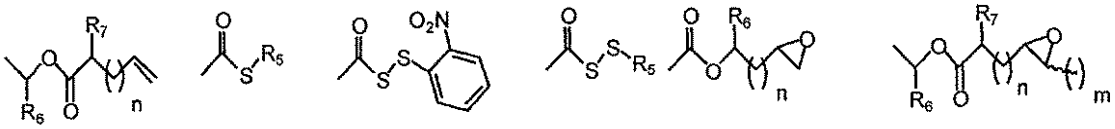
前記リンカー－アクセプター構築物が、

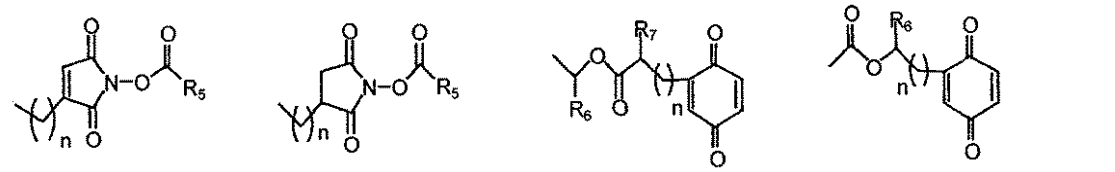
【化２１】

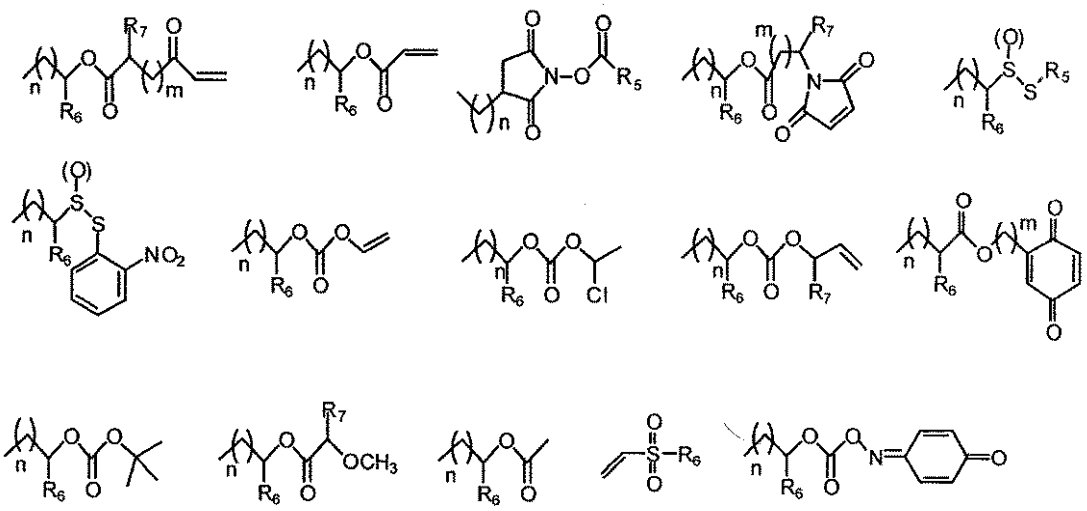




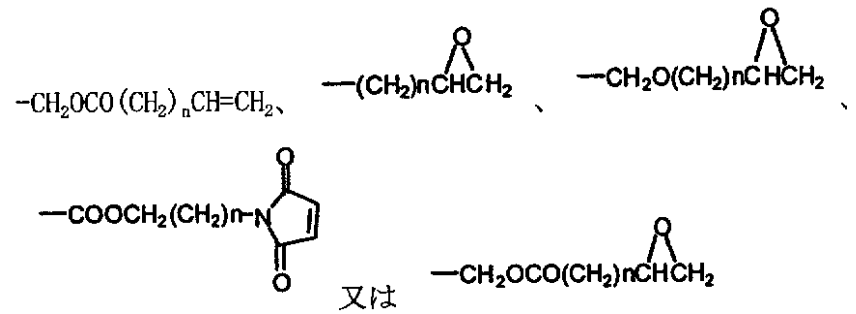








（式中、 R_5、 R_6、 及びR_7 は、それぞれH、 CH_3、 $(CH_3)_2$、 アルキル、 (アルキル)$_2$、 アルケニル、 アルキニル、 アリール(Ar)、 F、 Cl、及びOCH_3から選択され、n=0～4、m=0～4を表す。）
から成る群から選択される請求項１に記載の化合物。
【請求項２９】
前記リンカーアクセプターが、－$(CH_2)_nCH=CH_2$、 －$CH_2O(CH_2)_nCH=CH_2$、
【化２２】



（式中、n = 0～4）
を含む請求項１に記載の化合物。
【請求項３０】
モノアミントランスポーター又はレセプターに作用する物質に対する患者の応答に影響させるための医薬組成物であって、前記組成物が、医薬的に許容される担体中に、
a)トランスポーター又はレセプターに対するリガンド、及び
b)前記リガンドに結合されたリンカー－アクセプター部分、
を含む有効量の化合物を含み、前記リンカー－アクセプター部分が、
1)前記トランスポーター又は前記レセプターに結合するアクセプター部分、及び
2)前記リガンドを前記アクセプター部分に付着させるリンカー、
を含み、前記リガンドが、前記トランスポーター又はレセプターについて500nM未満のIC_{50}を有することを特徴とする医薬組成物。
【請求項３１】
前記トランスポーターが、ドーパミントランスポーターである請求項３０に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
トランスポーター又はレセプターに作用する物質に対する患者の応答の制御のための医薬組成物であって、前記組成物は、医薬的に許容される担体中に、
a)トランスポーター又はレセプターに対するリガンド、及び

b)前記リガンドに結合されたリンカー－アクセプター部分、
を含む有効量の化合物を含み、前記リンカー－アクセプター部分が、
1)前記トランスポーター又は前記レセプターに結合するアクセプター部分、及び
2)前記リガンドを前記アクセプター部分に付着させるリンカー、
を含み、前記化合物は、ノルエピネフリントランスポーター、セロトニントランスポーター、ノルエピネフリンレセプター及びセロトニンレセプター、グルタメートレセプター、トレースアミンレセプター、オピオイドレセプター、及びカンナビノイドレセプターから選択される少なくとも１つのトランスポーター又はレセプターに対するリガンドを含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項３３】

a)トランスポーター又はレセプターに対するリガンド及び
b)前記リガンドに結合されたリンカー－アクセプター部分、
を含有する化合物を医薬的に許容される担体中に含む医薬組成物であって、前記リンカー－アクセプター部分が、前記トランスポーター又はレセプターに結合するアクセプター部分及び前記アクセプター部分に前記リガンドを付着させるリンカーを含み、前記リガンドが、トランスポーター又はレセプターに対して500nM未満のIC_{50}を有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項３４】

SERTに対するセロトニンの結合性の制御のための医薬組成物であって、医薬的に許容される担体中に
a)トランスポーター又はレセプターに対するリガンド及び
b)前記リガンドに結合されたリンカー－アクセプター部分、
を含む有効量の化合物を含み、前記リンカー－アクセプター部分が、
1)前記トランスポーター又は前記レセプターに結合するアクセプター部分、及び
2)前記リガンドを前記アクセプター部分に付着させるリンカー、
を含み、前記セロトニンの輸送が、完全には阻害されないことを特徴とする医薬組成物。

【請求項３５】

鬱病の治療のための医薬組成物であって、医薬的に許容される担体中に、
a)セロトニントランスポーターに対するリガンド及び
b)前記リガンドに結合されたリンカー－アクセプター部分、
を含む有効量の化合物を含み、前記リンカー－アクセプター部分が、
1)前記トランスポーター又は前記レセプターと結合するアクセプター部分及び
2)前記リガンドを前記アクセプターに付着させるリンカー、
を含み、前記化合物が、完全には阻害されないセロトニンの輸送を変えることを特徴とする医薬組成物。

【請求項３６】

DATによる神経毒の輸送の阻害のための医薬組成物であって、a)トランスポーター又はレセプターに対するリガンド及びb)前記リガンドに結合されたリンカー－アクセプター部分を含む有効量の化合物を含み、前記リンカー－アクセプター部分が、
1)前記トランスポーター又は前記レセプターと結合するアクセプター部分、及び
2)前記リガンドを前記アクセプター部分へ付着させるリンカー
を含み、前記リンカーが、切断可能な結合を含み、その切断によって、少なくとも２種の成分、(1)前記アクセプター部分から成るバーブ及び(2) 前記リガンドが生成し、該リガンドが、前記化合物から放出され、かつ前記ドーパミンの輸送が阻害されないことを特徴とする医薬組成物。

【請求項３７】

パーキンソン症の治療のための医薬組成物であって、医薬的に許容される担体中に、
a)ドーパミントランスポーターに対するリガンド、及び
b)前記リガンドに結合されたリンカー－アクセプター部分、
を含む有効量の化合物を含み、前記リンカー－アクセプター部分が、

1)前記トランスポーター又はレセプターに結合するアクセプター部分、及び
2)前記リガンドを前記アクセプター部分に付着させるリンカー、
を含み、前記化合物が、DATによる神経毒の輸送を阻害し、かつドーパミンの輸送が、最低限に阻害されることを特徴とする医薬組成物。

【請求項３８】

注意欠陥障害、注意欠陥多動障害又は自閉症の治療のための医薬組成物であって、医薬的に許容される担体中に、
a)セロトニントランスポーターに対するリガンド、及び
b)前記リガンドに結合されたリンカーアクセプター部分、
を含む有効量の化合物を含み、前記リンカー－アクセプター部分が、
1)前記トランスポーター又はレセプターに結合するアクセプター部分、及び
2)前記リガンドを前記アクセプター部分に付着させるリンカー、
を含み、前記化合物が完全には阻害されない前記セロトニンの輸送を変化させることを特徴とする医薬組成物。

【請求項３９】

強迫性障害の治療のための医薬組成物であって、医薬的に許容される担体中に、
a)セロトニントランスポーターに対するリガンド、及び
b)前記リガンドに結合されたリンカーアクセプター部分、
を含む有効量の化合物を含み、前記リンカー－アクセプター部分が、
1)前記トランスポーター又は前記レセプターに結合するアクセプター部分、及び
2)前記リガンドを前記アクセプター部分に付着させるリンカー、
を含み、前記化合物が、完全には阻害されない前記セロトニンの輸送を変化させることを特徴とする医薬組成物。