(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2007-529555
(P2007-529555A)
(43)公表日　平成19年10月25日(2007.10.25)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/4545	(2006.01)	A61K 31/4545	ZNA	4C063
A61K 31/496	(2006.01)	A61K 31/496		4C084
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04		4C086
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	111	
A61P 25/16	(2006.01)	A61P 25/16		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 126 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2007-504162 (P2007-504162)
(86)(22)出願日　平成17年3月18日 (2005.3.18)
(85)翻訳文提出日　平成18年10月31日 (2006.10.31)
(86)国際出願番号　PCT/US2005/009183
(87)国際公開番号　WO2005/089496
(87)国際公開日　平成17年9月29日 (2005.9.29)
(31)優先権主張番号　60/555,020
(32)優先日　平成16年3月18日 (2004.3.18)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/555,019
(32)優先日　平成16年3月19日 (2004.3.19)
(33)優先権主張国　米国 (US)

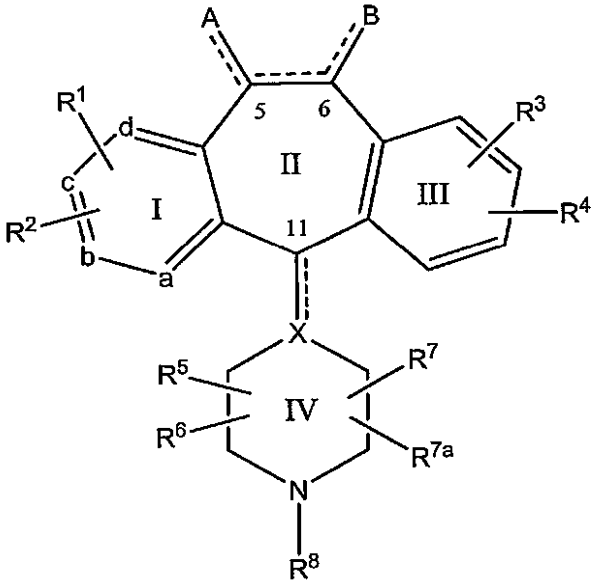
(71)出願人　504412945
ザ　ブライハム　アンド　ウイメンズ　ホスピタル，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１１５　ボストン，　フランシス　ストリート　７５
(74)代理人　100064908
弁理士　志賀　正武
(74)代理人　100089037
弁理士　渡邊　隆
(74)代理人　100108453
弁理士　村山　靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広　信哉

最終頁に続く

(54)【発明の名称】シヌクレイノパチーを治療する方法

(57)【要約】
シヌクレイノパチー（例えば、パーキンソン病、びまん性レービー小体病および多系統萎縮障害）を治療する方法が提供されており、該方法は、シヌクレイノパチー被験体に、１種またはそれ以上のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物を投与する工程を包含する。一局面において、本発明は、治療有効量のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物を含む組成物を投与することにより、シヌクレイノパチーの被験体を処置するための方法を提供する。

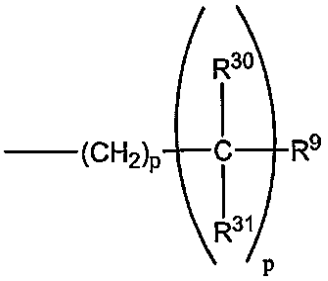
【特許請求の範囲】
【請求項１】
シヌクレイノパチー被験体を治療する方法であって、治療有効量で、シヌクレイノパチー被験体に、次式のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物、またはそれらの立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態を投与する工程を包含する、方法：
【化１】



ここで：
ａ、ｂ、ｃおよびｄの１個は、ＮまたはＮ$^{+}$Ｏ$^{-}$を表わし、そして残りのａ、ｂ、ｃおよびｄ基は、炭素を表わし、ここで、各炭素は、該炭素に結合したＲ^{1}またはＲ^{2}基を有する；または
ａ、ｂ、ｃおよびｄの各々は、炭素であり、ここで、各炭素は、該炭素に結合したＲ^{1}またはＲ^{2}基を有する；
点線（－－－）は、任意の結合を表わす；
Ｘは、Ｃ１１への任意の結合が存在しないとき、ＮまたはＣＨを表わし、また、Ｃ１１への任意の結合が存在するとき、Ｃを表わす；
炭素原子５と炭素原子６との間で任意の結合が存在しているとき、１個のＡ置換基だけがＣ－５に結合しており、１個のＢ置換基だけがＣ－６に結合しており、そしてＡまたはＢは、Ｈ以外のものである；
炭素原子５と炭素原子６との間で任意の結合が存在しないとき、２個のＡ置換基がＣ－５に結合しており、ここで、各Ａ置換基は、別個に、選択され、そして２個のＢ置換基がＣ－６に結合しており、ここで、各Ｂ置換基は、別個に、選択され、ここで、２個のＡ置換基の少なくとも１個または２個のＢ置換基の少なくとも１個は、Ｈであり、ここで、２個のＡ置換基の少なくとも１個または２個のＢ置換基の少なくとも１個は、Ｈ以外のものである；
ＡおよびＢは、別個に、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）－Ｒ^{9}；（３）－Ｒ^{9}－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{9}；（４）－Ｒ^{9}－ＣＯ$_{2}$－Ｒ^{9a}；（５）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｒ^{26}；（６）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{9}）$_{2}$であって、ここで、各Ｒ^{9}は、同一または異なる；（７）－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{9}；（８）－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$；（９）－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{26}；（１０）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｒ^{9}）－Ｏ－Ｒ^{9a}；（１１）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＣＨ（Ｒ^{9}）$_{2}$であって、ここで、各Ｒ^{9}は、同一または異なる；（１２）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9}；（１３）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{27a}；（１４）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{9}）$_{2}$であって、ここで、各Ｒ^{9}は、同一または異なる；（１５）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ^{9}）；（１６）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{26}）

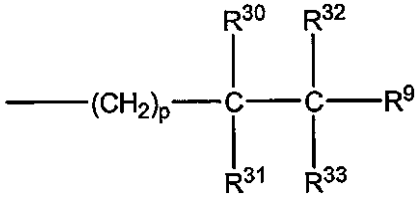
$_2$であって、ここで、各R^{26}は、同一または異なる；（１７）－（CH$_2$）$_p$N（R^9）－R^{9a}；（１８）－（CH$_2$）$_p$N（R^{26}）$_2$であって、ここで、R^{26}は、同一または異なる；（１９）－（CH$_2$）$_p$NHC（O）R^5；（２０）－（CH$_2$）$_p$NHC（O）$_2$R^{50}；（２１）－（CH$_2$）$_p$N（C（O）R^{27a}）$_2$であって、ここで、各R^{27a}は、同一または異なる；（２２）－（CH$_2$）$_p$NR^{51}C（O）R^{27}；（２３）－（CH$_2$）$_p$NR^{51}C（O）R^{27}であって、ここで、R^{51}は、Hではなく、そしてR^{51}およびR^{27}は、それらが結合する原子と一緒になって、５員または６員ヘテロシクロアルキル環を形成する；（２４）－（CH$_2$）$_p$NR^{51}C（O）NR^{27}；（２５）－（CH$_2$）$_p$NR^{51}C（O）NR^{27}であって、ここで、R^{51}は、Hではなく、そしてR^{51}およびR^{27}は、それらが結合する原子と一緒になって、５員または６員ヘテロシクロアルキル環を形成する；（２６）－（CH$_2$）$_p$NR^{51}C（O）N（R^{27a}）$_2$であって、ここで、各R^{27a}は、同一または異なる；（２７）－（CH$_2$）$_p$NHSO$_2$N（R^{51}）$_2$であって、ここで、各R^{51}は、同一または異なる；（２８）－（CH$_2$）$_p$NHCO$_2$R^{50}；（２９）－（CH$_2$）$_p$NC（O）NHR^{51}；（３０）－（CH$_2$）$_p$CO$_2$R^{51}；（３１）－NHR^9；（３２）

【化２】



ここで、R^{30}およびR^{31}は、同一または異なり、そして各ｐは、別個に、選択される；（３３）

【化３】



ここで、R^{30}、R^{31}、R^{32}およびR^{33}は、同一または異なる：（３４）－アルケニル－CO$_2$R^{9a}；（３５）－アルケニル－C（O）R^{9a}；（３６）－アルケニル－CO$_2$R^{51}；（３７）－アルケニル－C（O）－R^{27a}；（３８）（CH$_2$）$_p$－アルケニル－CO$_2$－R^{51}；（３７）－（CH$_2$）$_p$C＝NOR^{51}；および（３９）－（CH$_2$）$_p$－フタルイミド；

ｐは、０、１、２、３または４である；

各R^{1}およびR^{2}は、別個に、以下からなる群から選択される：（１）H；（２）ハロ；（３）－CF$_3$、（４）－OR^{10}；（５）－COR^{10}；（６）－SR^{10}；（７）－S（O）$_t$R^{15}であって、ここで、ｔは、０、１または２である；（８）－N（R^{10}）$_2$；（９）－NO$_2$；（１０）－OC（O）R^{10}；（１１）－CO$_2$R^{10}；（１２）－OCO$_2$R^{15}；（１３）－CN；（１４）－NR^{10}COOR^{15}；（１５）－SR^{15}C（O）OR^{15}；（１６）－SR^{15}N（R^{13}）$_2$であるが、但し、－SR^{15}N（R^3）$_2$中のR^{15}は、－CH$_2$ではなく、ここで、各Ｒは、別個に、以下からなる群から選択される：Hおよび－C（O）OR^{15}；（１７）ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ；（１８）テトラゾール－５－イルチオ；（１９）置換テトラゾール－５－イルチオ；（２０）アルキニル；（２１）アルケニル；および（２２）アルキルであって、該アルキルまたはアルケニル基は、必要に応じて、ハロゲン、－OR^{10}または－CO

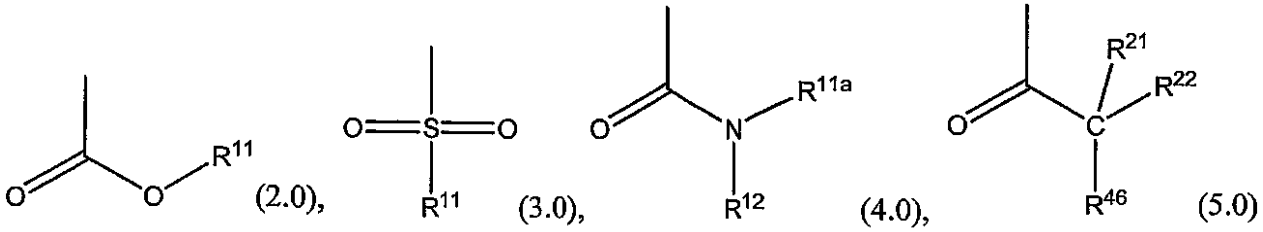
$_2$ R^{10}で置換されている；

R^{3}およびR^{4}は、同一または異なり、それぞれ別個に、H、ならびにR^{1}およびR^{2}の置換基のいずれかを表わす；

R^5、R^6、R^{7}およびR^{7a}は、それぞれ別個に、H、－CF$_3$、－COR^{10}、アルキルまたはアリールを表わし、該アルキルまたはアリールは、必要に応じて、－S（O）$_t$R^{15}、－NR^{10}COOR^{15}、－C（O）R^{10}または－CO$_2$R^{10}で置換されているか、またはR^{5}は、R^{6}と組み合わされて、＝Oまたは＝Sを表わす；

R^{8}は、以下からなる群から選択される：

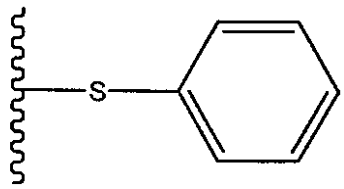
【化４】



R^{9}は、以下からなる群から選択される：（１）非置換ヘテロアリール；（２）置換ヘテロアリール；（３）アリールアルコキシ；（４）置換アリールアルコキシ；（５）ヘテロシクロアルキル；（６）置換ヘテロシクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキルアルキル；（８）置換ヘテロシクロアルキルアルキル；（９）非置換ヘテロアリールアルキル；（１０）置換ヘテロアリールアルキル；（１１）非置換ヘテロアリールアルケニル；（１２）置換ヘテロアリールアルケニル；（１３）非置換ヘテロアリールアルキニル；および（１４）置換ヘテロアリールアルキニル；

ここで、該置換R^{9}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：（１）－OH；（２）－CO$_2$R^{14}；（３）－CH$_2$OR^{14}；（４）ハロゲン；（５）アルキル；（６）アミノ；（７）トリチル；（８）ヘテロシクロアルキル；（９）シクロアルキル；（１０）アリールアルキル；（１１）ヘテロアリール；（１２）ヘテロアリールアルキル、および

【化５】



ここで、R^{14}は、別個に、以下からなる群から選択される：H；アルキル；アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル；

R^{9a}は、以下からなる群から選択される：アルキルおよびアリールアルキル；

R^{10}は、以下からなる群から選択される：H；アルキル；アリールおよびアリールアルキル；

R^{11}は、以下からなる群から選択される：（１）アルキル；（２）置換アルキル；（３）非置換アリール；（４）置換アリール；（５）非置換シクロアルキル；（６）置換シクロアルキル；（７）非置換ヘテロアリール；（８）置換ヘテロアリール；（９）ヘテロシクロアルキル；および（１０）置換ヘテロシクロアルキル；ここで、該置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルR^{11}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：（１）－OH；（２）フルオロ；および（３）アルキル；そして、ここで、該置換アリールおよび置換ヘテロアリールR^{11}基は、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：（１）－OH；（２）ハロゲン；および（３）アルキル；

R^{11a}は、以下からなる群から選択される：（１）H；（２）OH；（３）アルキル；（４）置換アルキル；（５）非置換アリール；（６）置換アリール；（７）非置換シク

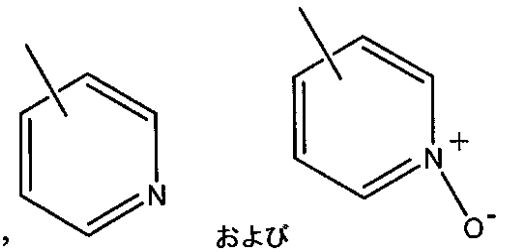
ロアルキル；（８）置換シクロアルキル；（９）非置換ヘテロアリール；（１０）置換ヘテロアリール；（１１）ヘテロシクロアルキル；（１２）置換ヘテロシクロアルキル；ここで、該置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルR^{11a}基は、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）－ＣＮ；（３）－CF_3；（４）フルオロ；（５）アルキル；（６）シクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキル；（８）アリールアルキル；（９）ヘテロアリールアルキル；（１０）アルケニル；および（１１）ヘテロアルケニル；そして、ここで、該置換アリールおよび置換ヘテロアリールR^{11a}基は、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基を有する：（１）－ＯＨ；（２）－ＣＮ；（３）－CF_3；（４）ハロゲン；（５）アルキル；（６）シクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキル；（８）アリールアルキル；（９）ヘテロアリールアルキル；（１０）アルケニル；および（１１）ヘテロアルケニル；

R^{12}は、以下からなる群から選択される：Ｈ、アルキル、ピペリジン環Ｖ、シクロアルキル、および－アルキル－（ピペリジン環Ｖ）；

R^{15}は、以下からなる群から選択される：アルキルおよびアリール；

R^{21}、R^{22}およびR^{46}は、別個に、以下からなる群から選択される：（１）－Ｈ；（２）アルキル；（３）非置換アリール；（４）置換アリールであって、該置換アリールは、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：アルキル、ハロゲン、－CF_3およびＯＨ；（５）非置換シクロアルキル；（６）置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：アルキル、ハロゲン、－CF_3およびＯＨ；（７）次式のヘテロアリール、

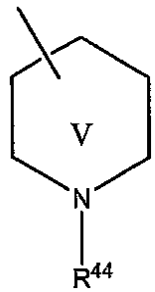
【化６】



および

および（８）次式のヘテロシクロアルキル：

【化７】



ここで、R^{44}は、以下からなる群から選択される：（ａ）－Ｈ、（ｂ）アルキル；（ｃ）アルキルカルボニル；（ｄ）アルキルオキシカルボニル；（ｅ）ハロアルキル；および（ｆ）－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（R^{51}）；

R^{26}は、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ：（２）アルキル；（３）アルコキシ；（４）$-CH_2-CN$；（５）R^9；（６）$-CH_2CO_2H$；（７）－Ｃ（Ｏ）アルキル；および（８）CH_2CO_2アルキル；

R^{27}は、以下からなる群から選択される：（１）－Ｈ；（２）－ＯＨ；（３）アルキル；および（４）アルコキシ；

R^{27a}は、以下からなる群から選択される：（１）アルキル；および（２）アルコキシ；

R^{30}、R^{31}、R^{32}およびR^{33}は、別個に、以下からなる群から選択される：（１）－Ｈ；（２）－ＯＨ；（３）＝Ｏ；（４）アルキル；（５）アリール（例えば、フェニル）；（６）アリールアルキル（例えば、ベンジル）；（７）－OR^{9a}；（８）－NH_2；（９）－NHR^{9a}；および（１０）－$N(R^{9a})_2$であって、ここで、各R^{9a}は、別個に、選択される；

R^{50}は、以下からなる群から選択される：（１）アルキル；（２）非置換ヘテロアリール；（３）置換ヘテロアリール；および（４）アミノ；ここで、該置換されるR^{50}基上の該置換基は、以下からなる群から別個に選択される：アルキル；ハロゲン；および－ＯＨ；

R^{51}は、以下からなる群から選択される：Ｈおよびアルキル；

但し、置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接した環炭素原子は、ヘテロ原子またはハロ原子で置換されていない；そして

但し、置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、１個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして

但し、置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、１個のヘテロ原子および１個のハロ原子で置換されていない；そして

但し、置換シクロアルキル部分の環炭素原子は、１個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして

但し、置換アルキル部分の炭素原子は、１個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして

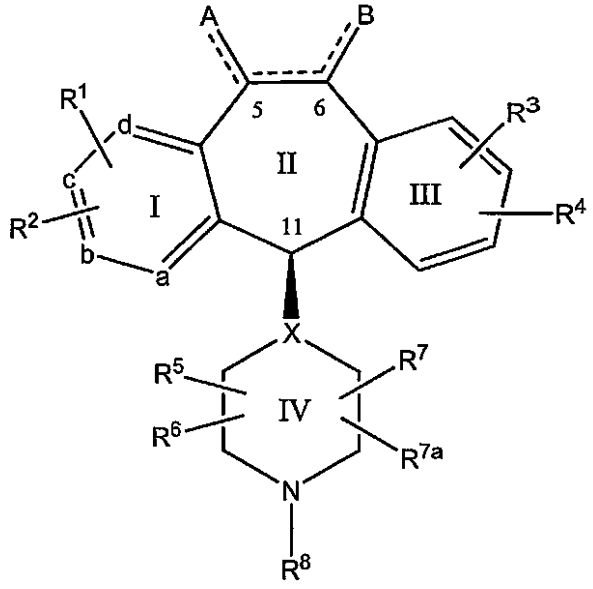
但し、置換アルキル部分の同じ炭素原子は、ヘテロ原子およびハロ原子の両方では置換されていない、

方法。

【請求項２】

前記化合物が、次式を有する、請求項１に記載の方法：

【化８】



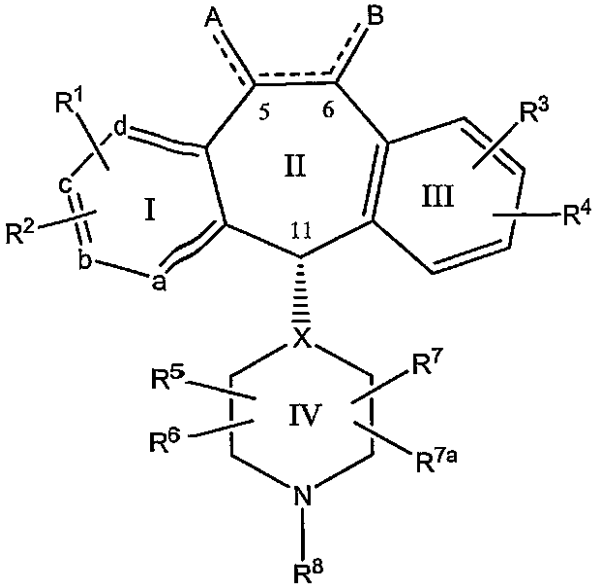
Ｘ＝ＣＨまたはＮである；Ｂは、前記任意の結合がＣ－５とＣ－６の間に存在しているとき、Ｈであり、そしてＣ－５とＣ－６との間で任意の結合が存在していないとき、各Ｂは、Ｈである、

方法。

【請求項３】

前記化合物が、次式を有する、請求項１に記載の方法：

【化９】



Ｘ＝ＣＨまたはＮである；Ａは、前記任意の結合がＣ－５とＣ－６の間に存在しているとき、Ｈであり、そしてＣ－５とＣ－６との間で任意の結合が存在していないとき、各Ａは、Ｈである、

方法。

【請求項４】

R^1～R^4が、それぞれ別個に、Ｈまたはハロから選択される、請求項１に記載の方法。

【請求項５】

R^5～R^7が、Ｈである、請求項１に記載の方法。

【請求項６】

ａが、Ｎであり、そして残りのｂ、ｃおよびｄ置換基が、炭素である、請求項１に記載の方法。

【請求項７】

ａ、ｂ、ｃおよびｄが、炭素である、請求項１に記載の方法。

【請求項８】

Ｃ－５とＣ－６の間の前記任意の結合が、存在している、請求項１に記載の方法。

【請求項９】

Ｃ－５とＣ－６の間の前記任意の結合が、存在していない、請求項１に記載の方法。

【請求項１０】

R^8が、２．０または４．０である、請求項１に記載の方法。

【請求項１１】

ＡおよびＢの一方が、Ｈであり、そして他方が、R^9である、請求項１に記載の方法。

【請求項１２】

R^9が、以下からなる群から選択される、請求項１に記載の方法：（１）式－$(CH_2)_n$－ヘテロシクロアルキルのヘテロシクロアルキルアルキル；（２）式－$(CH_2)_n$－置換ヘテロシクロアルキルの置換ヘテロシクロアルキルアルキル；（３）式－$(CH_2)_n$－ヘテロアリールの非置換ヘテロアリールアルキル；および（４）式－$(CH_2)_n$－置換ヘテロアリールの置換ヘテロアリールアルキル；ここで、ｎは、１、２または３であり、そして該置換R^9基に対する該置換基は、それぞれ別個に、（１）－ＯＨ；（２）－CO_2R^{14}；（３）－CH_2OR^{14}、（３）ハロ、（４）アルキル；（５）アミノ；（６）トリチル；（７）ヘテロシクロアルキル；（８）アリールアルキル；（９）ヘテロアリールおよび（１０）ヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、ここで、R^{14}は、別個に、以下からなる群から選択される：Ｈおよびアルキル。

【請求項１３】

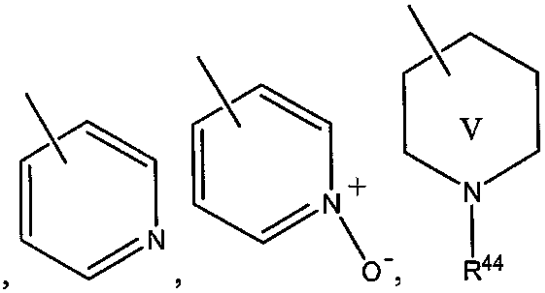
R^9が、以下からなる群から選択される、請求項１２に記載の方法：（１）－（CH_2）$_n$－イミダゾリル；（２）－（CH_2）$_n$－置換イミダゾリル；（３）－（CH_2）$_n$－モルホリニル；（４）－（CH_2）$_n$－置換モルホリニル、（５）－（CH_2）$_n$－ピペラジニル、および（６）－（CH_2）$_n$－置換ピペラジニルであって、ここで、ｎは、１、２または３である、

方法。

【請求項１４】

請求項１に記載の方法であって、ここで：（１）R^{11}は、以下からなる群から選択される：アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルであって、該置換基は、以下からなる群から選択される：ハロ、アルキルおよびアミノ；（２）R^{11a}は、以下からなる群から選択される：アルキル、非置換アリール、

【化１０】

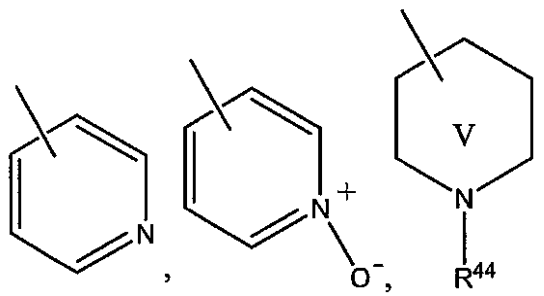


および、置換アリール、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルであって、ここで、該置換基は、以下からなる群から選択される：ハロ、－ＣＮまたはCF_3；（３）R^{12}、R^{21}およびR^{22}は、Ｈである；そして（４）R^{46}は、以下からなる群から選択される：非置換アリール、置換アリールであって、該置換基は、アルキル、アルキルカルボニルおよびハロアルキルからなる群から選択され、ここで、R^{44}は、以下からなる群から選択される：Ｈまたは－Ｃ（Ｏ）NH_2。

【請求項１５】

R^8が、以下からなる群から選択される、請求項１に記載の方法：（１）基２．０であって、ここで、R^{11}は、以下からなる群から選択される：ｔ－ブチルおよびシクロヘキシル；（２）基３．０であって、ここで、R^{11}は、以下からなる群から選択される：メチルおよびｔ－ブチル；（３）基４．０であって、ここで、R^{12}は、Ｈであり、そしてR^{11a}は、以下からなる群から選択される：ｔ－ブチル、シアノフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニルおよびシクロヘキシル；（４）基５．０であって、ここで、R^{21}およびR^{22}は、Ｈであり、そしてR^{46}は、以下からなる群から選択される：

【化１１】



ここで、R^{44}は、－Ｃ（Ｏ）NH_2である、

方法。

【請求項１６】

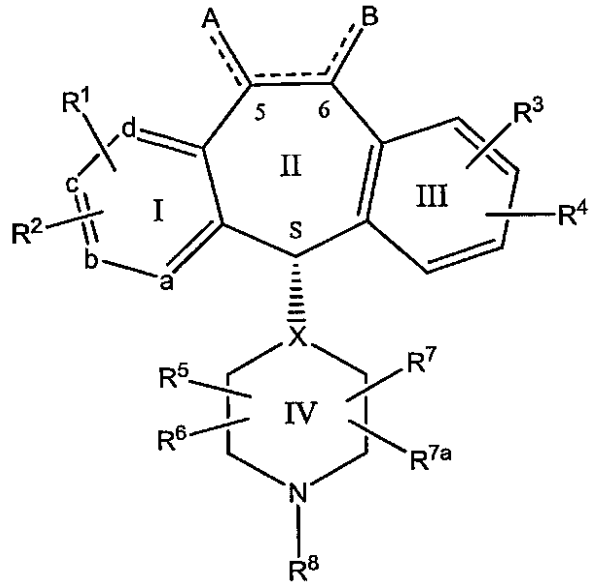
R^8が、基４．０である、請求項１５に記載の方法。

【請求項１７】

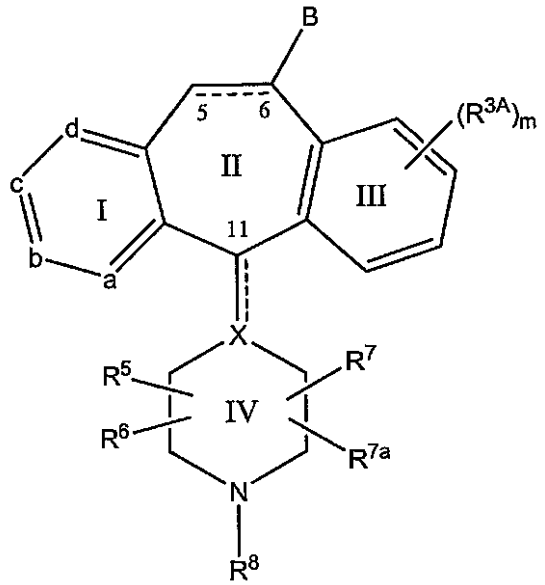
前記Ｃ５とＣ６の間の任意の結合が、存在しており、Ａが、Ｈであり、そしてＢが、R^9である、請求項１に記載の方法。

【請求項１８】
請求項１に記載の方法であって、ここで：（１）R^1～R^4は、それぞれ別個に、以下からなる群から選択される：Ｈおよびハロ；（２）R^5、R^6、R^7およびR^{7a}は、Ｈである；（３）ａは、Ｎであり、そして残りのｂ、ｃおよびｄ置換基は、炭素である；（４）前記Ｃ５とＣ６の任意の結合は、存在している；（５）Ａは、Ｈである；（６）Ｂは、R^9である；（７）R^8は、基２．０または４．０である；（８）R^{11}は、アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該置換基は、以下からなる群から選択される：ハロ、アルキルおよびアミノ；（９）R^{11a}は、アルキル、非置換アリール、置換アリール、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該置換された基上の置換基は、以下からなる群から選択される：ハロ、－ＣＮおよびCF_3；（１０）R^{12}は、Ｈである；（１１）R^9は、以下からなる群から選択される：（ａ）－（CH_2）$_n$－ヘテロシクロアルキル；（ｂ）－（CH_2）$_n$－置換ヘテロシクロアルキル；（ｃ）－（CH_2）$_n$－ヘテロアリール、および（ｄ）（CH_2）$_n$－置換ヘテロアリール；ここで、ｎは、１、２または３であり、そして前記置換R^9基の置換基は、それぞれ別個に、以下からなる群から選択される：（１）－ＯＨ；（２）－CO_2R^{14}；（３）－CH_2OR^{14}、（４）ハロ、（５）アルキル；（６）アミノ；（７）トリチル；（８）ヘテロシクロアルキル；（９）アリールアルキル；（１０）ヘテロアリールおよび（１１）ヘテロアリールアルキル；ここで、R^{14}は、別個に、以下からなる群から選択される：Ｈおよびアルキル；そして（１２）Ｘは、ＮまたはＣＨである、
方法。
【請求項１９】
請求項１８に記載の方法であって、ここで：（１）R^1～R^4は、それぞれ別個に、Ｈ、ＢｒまたはＣｌから選択される；（２）R^9は、（ａ）－（CH_2）$_n$－イミダゾリル；（ｂ）－（CH_2）$_n$－置換イミダゾリル；（ｃ）－（CH_2）$_n$－モルホリニル；（ｄ）－（CH_2）$_n$－置換モルホリニル、（ｅ）－（CH_2）$_n$－ピペラジニル、または（ｆ）－（CH_2）$_n$－置換ピペラジニルからなる群から選択され、ここで、ｎは、１、２または３である；（３）R^{11}は、以下からなる群から選択される：ｔ－ブチルおよびシクロヘキシル；（４）R^{12}は、Ｈである；そして（５）R^{11a}は、以下からなる群から選択される：ｔ－ブチル、シアノフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニルおよびシクロヘキシル。
【請求項２０】
請求項１９に記載の方法であって、ここで：（１）R^1およびR^2は、Ｈである；（２）R^3は、Ｈである；（３）R^4は、Ｃｌである；（５）R^8は、４．０であり、ここで、R^{11a}は、シアノフェニルである；そしてR^{12}は、Ｈである；そして（６）R^9は、－CH_2－イミダゾリルおよび－CH_2－イミダゾリルからなる群から選択され、ここで、該イミダゾリル部分は、メチル基で置換されている、
方法。
【請求項２１】
次式を有する、請求項２０に記載の方法：

【化１２】



【請求項２２】
Ｘが、Ｎである、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記化合物が、次式の化合物である、請求項１に記載の方法：
【化１３】



（Ａ）ａ、ｂ、ｃおよびｄの１個は、ＮまたはＮ$^{+}$Ｏ$^{-}$を表わし、そして残りのａ、ｂ、ｃおよびｄ基は、ＣＲ^{1}を表わし、ここで、各炭素上の各Ｒ^{1}基は、同一または異なる；または

（Ｂ）各ａ、ｂ、ｃおよびｄ基は、ＣＲ^{1}を表わし、ここで、各炭素上の各Ｒ^{1}基は、同一または異なる；

（Ｃ）点線（－－－）は、任意の結合を表わす；

（Ｄ）Ｘは、Ｃ１１への任意の結合が存在しないとき、ＮまたはＣＨを表わし、また、Ｃ１１への任意の結合が存在するとき、Ｃを表わす；

（Ｅ）Ｒ^{1}は、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）ハロ；（３）－ＣＦ$_{3}$；（４）－ＯＲ^{10}；（５）ＣＯＲ^{10}；（６）－ＳＲ^{10}；（７）－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{15}；（８）－Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$；（９）－ＮＯ$_{2}$；（１０）－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{10}；（１１）ＣＯ$_{2}$Ｒ^{10}；（１２）－ＯＣＯ$_{2}$Ｒ^{10}；（１３）－ＣＮ；（１４）－ＮＲ^{10}ＣＯＯ

R^{15}；（１５）－$SR^{15}C(O)OR^{15}$；（１６）－$SR^{15}N(R^{13})_2$であって、ここで、各R^{13}は、別個に、以下からなる群から選択される：Ｈおよび－Ｃ（Ｏ）OR^{15}、但し、－$SR^{15}N(R^{13})_2$中のR^{15}は、－CH_2ではない；（１７）ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ；（１８）テトラゾール－５－イルチオ；（１９）置換テトラゾール－５－イルチオ；（２０）アルキニル；（２１）アルケニル；（２２）アルキル；（２３）置換アルキルであって、該置換アルキルは、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：ハロゲン、－OR^{10}および－CO_2R^{10}；（２４）置換アルケニルであって、該置換アルケニルは、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：ハロゲン、－OR^{10}および－CO_2R^{10}；

（Ｆ）各Ｒは、別個に、以下からなる群から選択される：（１）ハロ；（２）－CF_3；（３）－OR^{10}；（４）COR^{10}；（５）－SR^{10}；（６）－$S(O)_tR^{15}$；（７）－$N(R^{10})_2$；（８）－NO_2；（９）－ＯＣ（Ｏ）R^{10}；（１０）CO_2R^{10}；（１１）－OCO_2R^{10}；（１２）－ＣＮ；（１３）－$NR^{10}COOR^{15}$；（１４）－$SR^{15}C(O)OR^{15}$；（１５）－$SR^{15}N(R^{13})_2$であって、ここで、各R^{13}は、別個に、以下からなる群から選択される：Ｈおよび－Ｃ（Ｏ）OR^{15}、但し、－$SR^{15}N(R^{13})_2$中のR^{15}は、－CH_2ではない；（１６）ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ；（１７）テトラゾール－５－イルチオ；（１８）置換テトラゾール－５－イルチオ；（１９）アルキニル；（２０）アルケニル；（２１）アルキル；（２２）置換アルキルであって、該置換アルキルは、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：ハロゲン、－OR^{10}および－CO_2R^{10}；ならびに（２３）置換アルケニルであって、該置換アルケニルは、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：ハロゲン、－OR^{10}および－CO_2R^{10}；

（Ｇ）ｍは、０、１または２である；

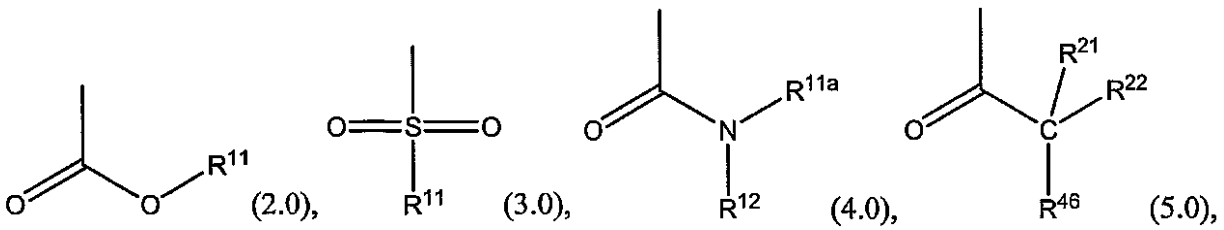
（Ｈ）ｔは、０、１または２である；

（Ｉ）R^5、R^6、R^7およびR^{7a}は、それぞれ別個に、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）－CF_3；（３）－COR^{10}；（４）アルキル；（５）非置換アリール；（６）置換アルキルであって、該置換アルキルは、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換で置換されている：－OR^{10}、－SR^{10}、－$S(O)_tR^{15}$、－$NR^{10}COOR^{15}$、－$N(R^{10})_2$、－NO_2、－Ｃ（Ｏ）R^{10}；－$OCOR^{10}$、－OCO_2R^{15}、CO_2R^{10}、およびOPO_3R^{10}；および（７）置換アリールであって、該置換アリールは、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の基で置換されている：－OR^{10}、－SR^{10}、－$S(O)_tR^{15}$、－$NR^{10}COOR^{15}$、－$N(R^{10})_2$－NO_2、－Ｃ（Ｏ）R^{10}；－$OCOR^{10}$、－OCO_2R^{15}、－CO_2R^{10}、およびOPO_3R^{10}；または

（Ｊ）R^5は、R^6と一緒になって、＝Ｏまたは＝Ｓを表わす；

（Ｋ）R^8は、以下からなる群から選択される：

【化１４】



（Ｌ）R^{10}は、以下からなる群から選択される：Ｈ；アルキル；アリールおよびアリールアルキル；

（Ｍ）R^{11}は、以下から選択される：（１）アルキル；（２）置換アルキル；（３）非置換アリール；（４）置換アリール；（５）非置換シクロアルキル；（６）置換シクロ

アルキル；（７）非置換ヘテロアリール；（８）置換ヘテロアリール；（９）ヘテロシクロアルキル；および（１０）置換ヘテロシクロアルキル；ここで、該置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルR^{11}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）フルオロ；および（３）アルキル；そして、ここで、該置換アリールおよび置換ヘテロアリールR^{11}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）ハロゲン；および（３）アルキル；

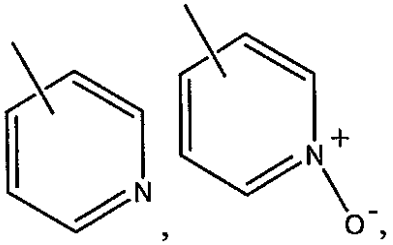
（Ｎ）R^{11a}は、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）ＯＨ；（３）アルキル；（４）置換アルキル；（５）非置換アリール；（６）置換アリール；（７）非置換シクロアルキル；（８）置換シクロアルキル；（９）非置換ヘテロアリール；（１０）置換ヘテロアリール；（１１）ヘテロシクロアルキル；および（１２）置換ヘテロシクロアルキル；ここで、該置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルR^{11a}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）－ＣＮ；（３）－CF_3；（４）フルオロ；（５）アルキル；（６）シクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキル；（８）アリールアルキル；（９）ヘテロアリールアルキル；（１０）アルケニルおよび（１１）ヘテロアルケニル；そして、ここで、該置換アリールおよび置換ヘテロアリールR^{11a}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）－ＣＮ；（３）－CF_3；（４）ハロゲン；（５）アルキル；（６）シクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキル；（８）アリールアルキル；（９）ヘテロアリールアルキル；（１０）アルケニルおよび（１１）ヘテロアルケニル；

（Ｏ）R^{12}は、以下からなる群から選択される：Ｈ、アルキル、ピペリジン環Ｖ、シクロアルキル、および－アルキル－（ピペリジン環Ｖ）；

（Ｐ）R^{15}は、以下からなる群から選択される：アルキルおよびアリール；

（Ｑ）R^{21}、R^{22}およびR^{46}は、別個に、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）アルキル；（３）非置換アリール；（４）置換アリールであって、該置換アリールは、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換で置換されている：アルキル、ハロゲン、CF_3またはＯＨ；（５）非置換シクロアルキル；（６）置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：アルキル、ハロゲン、CF_3またはＯＨ；（７）次式のヘテロアリール：

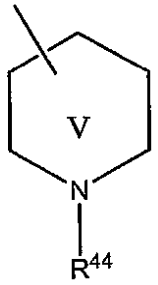
【化１５】



，

（８）ピペリジン環Ｖ：

【化１６】



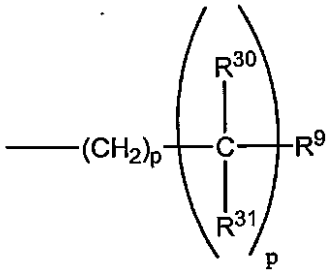
ここで、R^{44}は、以下からなる群から選択される：（ａ）Ｈ、（ｂ）アルキル；（ｃ）

アルキルカルボニル；（ｄ）アルキルオキシ　カルボニル；（ｅ）ハロアルキルおよび（ｆ）－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ^{51}）；

（Ｒ）Ｒ^{51}は、以下からなる群から選択される：－Ｈおよびアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびｔ－ブチル）；

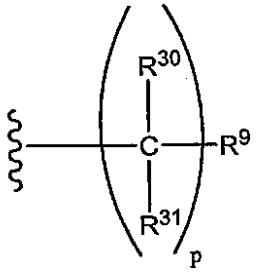
（Ｓ）Ｂは、以下の基である：

【化１７】



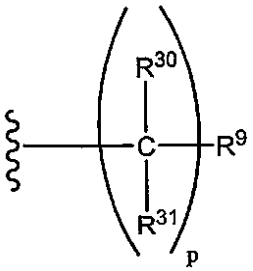
（Ｔ）該Ｂ基において：（１）該－（ＣＨ$_2$）$_p$－部分のｐは、０である；（２）

【化１８】



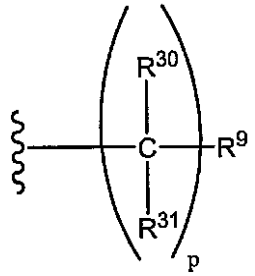
部分のｐは、１～３である；（３）ｐが

【化１９】



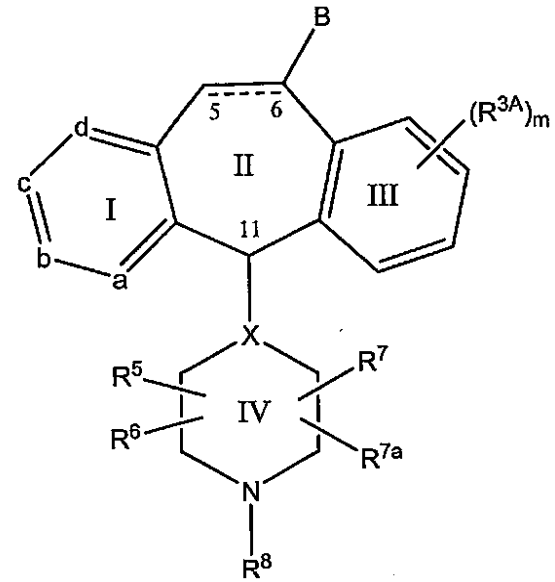
部分について１であるとき、Ｒ^{30}は、－ＯＨおよび－ＮＨ$_2$からなる群から選択され、そしてＲ^{31}は、アルキルである；（４）ｐが

【化２０】

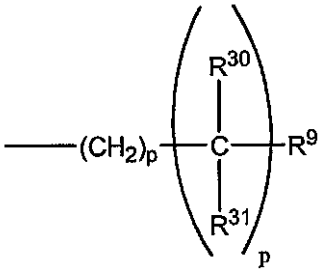


部分について２または３であるとき、（１）１個の－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分について、Ｒ^{30}は、－ＯＨおよび－ＮＨ$_2$からなる群から選択され、そしてＲ^{31}は、アルキルである；そして（２）残りの－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分について、Ｒ^{30}およびＲ^{31}は、水素である；そして（５）Ｒ^{9}は、非置換ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるが、但し、該ヘテロアリール基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、Ｒ^{3}

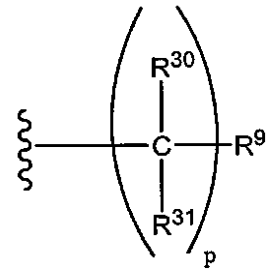
^{0}が－ＯＨまたは－ＮＨ$_{2}$であるとき、環窒素によって隣接－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分に結合されない、
方法。
【請求項２４】
請求項２３に記載の方法であって、ここで：（４）ａは、Ｎである；（５）ｂ、ｃおよびｄは、ＣＲ^{1}基であり、ここで、該Ｒ^{1}置換基の全ては、Ｈであるか、または１個のＲ^{1}置換基は、ハロであり、そして残りの２個のＲ^{1}置換基は、水素である；（６）ｍは、１であり、そしてＲ^{3A}は、ハロであるか、またはｍは、２であり、そして各Ｒ^{3A}は、同一または異なるハロ（例えば、ＢｒまたはＣｌ）である；そして（７）Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}およびＲ^{7a}は、Ｈである、
方法。
【請求項２５】
前記化合物が、次式の化合物である、請求項１に記載の方法：
【化２１】



（Ａ）Ｂは、以下の基である：
【化２２】

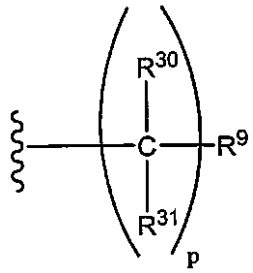


（Ｂ）該Ｂ基において：（１）該－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－部分のｐは、０である；（２）
【化２３】



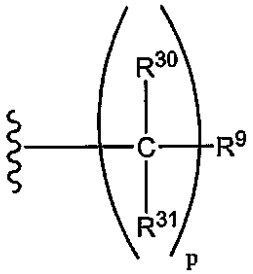
部分のｐは、１～３である；（３）ｐが

【化２４】



部分について１であるとき、Ｒ^{30}は、－ＯＨおよび－ＮＨ$_2$からなる群から選択され、そしてＲ^{31}は、アルキルである；（４）ｐが

【化２５】



部分について２または３であるとき、（１）１個の－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分について、Ｒ^{30}は、－ＯＨおよび－ＮＨ$_2$からなる群から選択され、そしてＲ^{31}は、アルキルである；そして（２）残りの－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分について、Ｒ^{30}およびＲ^{31}は、水素である；そして（ｅ）Ｒ^{9}は、非置換ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるが、但し、該ヘテロアリール基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、Ｒ^{30}が－ＯＨまたは－ＮＨ$_2$であるとき、環窒素によって隣接－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分に結合されない；

（Ｃ）ａは、Ｎである；

（Ｄ）ｂ、ｃおよびｄは、ＣＲ^{1}基であり、ここで、該Ｒ^{1}置換基の全ては、Ｈであるか、または１個のＲ^{1}置換基は、ハロであり、そして残りの２個のＲ^{1}置換基は、水素である；

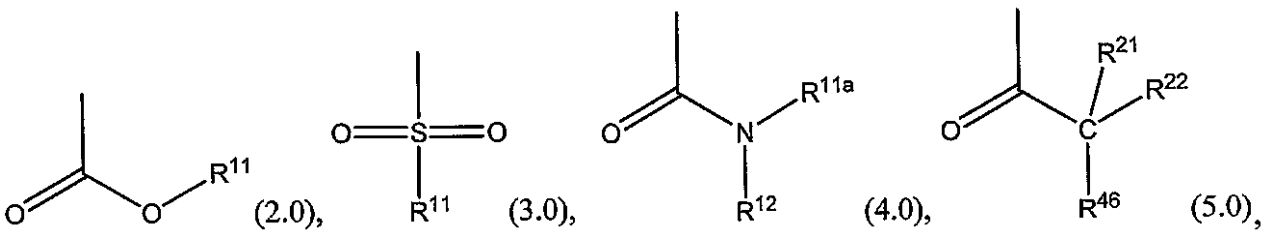
（Ｅ）ｍは、１であり、そしてＲ^{3A}は、ハロであるか、またはｍは、２であり、そして各Ｒ^{3A}は、同一または異なるハロである；

（Ｆ）Ｘは、ＮまたはＣＨである；

（Ｇ）Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}およびＲ^{7a}は、Ｈである；

（Ｈ）Ｒ^{8}は、以下からなる群から選択される：

【化２６】



（Ｉ）Ｒ^{11}は、以下から選択される：（１）アルキル；（２）置換アルキル；（３）非置換アリール；（４）置換アリール；（５）非置換シクロアルキル；（６）置換シクロアルキル；（７）非置換ヘテロアリール；（８）置換ヘテロアリール；（９）ヘテロシクロアルキル；および（１０）置換ヘテロシクロアルキル；ここで、該置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルＲ^{11}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）フルオロ；お

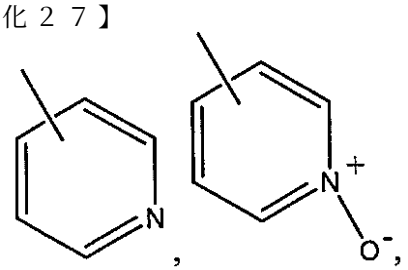
よび（３）アルキル；そして、ここで、該置換アリールおよび置換ヘテロアリールR^{11}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）ハロゲン；および（３）アルキル；

（Ｊ）R^{11a}は、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）ＯＨ；（３）アルキル；（４）置換アルキル；（５）非置換アリール；（６）置換アリール；（７）非置換シクロアルキル；（８）置換シクロアルキル；（９）非置換ヘテロアリール；（１０）置換ヘテロアリール；（１１）ヘテロシクロアルキル；および（１２）置換ヘテロシクロアルキル；ここで、該置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルR^{11a}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）－ＣＮ；（３）－CF_3；（４）フルオロ；（５）アルキル；（６）シクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキル；（８）アリールアルキル；（９）ヘテロアリールアルキル；（１０）アルケニルおよび（１１）ヘテロアルケニル；そして、ここで、該置換アリールおよび置換ヘテロアリールR^{11a}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）－ＣＮ；（３）－CF_3；（４）ハロゲン；（５）アルキル；（６）シクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキル；（８）アリールアルキル；（９）ヘテロアリールアルキル；（１０）アルケニルおよび（１１）ヘテロアルケニル；

（Ｋ）R^{12}は、以下からなる群から選択される：Ｈ、アルキル、ピペリジン環Ｖ、シクロアルキル、および－アルキル－（ピペリジン環Ｖ）；

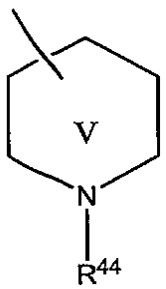
（Ｌ）R^{21}、R^{22}およびR^{46}は、別個に、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）アルキル；（３）非置換アリール；（４）置換アリールであって、該置換アリールは、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：アルキル、ハロゲン、CF_3またはＯＨ；（５）非置換シクロアルキル；（６）置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：アルキル、ハロゲン、CF_3またはＯＨ；（７）次式のヘテロアリール：

【化２７】



（８）ピペリジン環Ｖ：

【化２８】

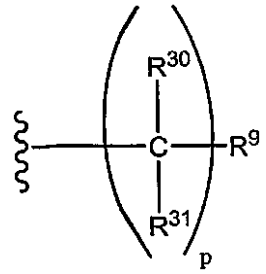


ここで、R^{44}は、以下からなる群から選択される：（ａ）Ｈ、（ｂ）アルキル；（ｃ）アルキルカルボニル；（ｄ）アルキルオキシ　カルボニル；（ｅ）ハロアルキルおよび（ｆ）－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（R^{51}）；

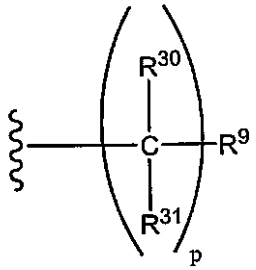
（Ｒ）R^{51}は、以下からなる群から選択される：－Ｈおよびアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびｔ－ブチル）。

【請求項２６】

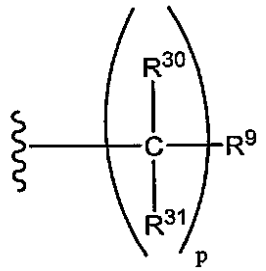
請求項２５に記載の方法であって、ここで：
（Ａ）前記Ｂ基において：（１）
【化２９】



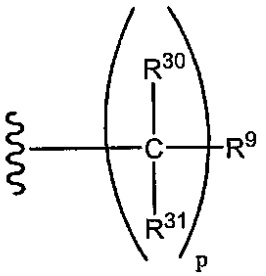
部分のｐは、０である；（２）
【化３０】



部分のｐは、１～２である；（３）ｐが
【化３１】

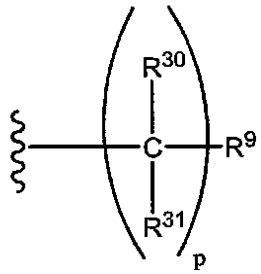


部分について１であるとき、R^{30}は、－ＯＨおよび－NH_2からなる群から選択され、そしてR^{31}は、C_1～C_2アルキルである；（４）ｐが
【化３２】

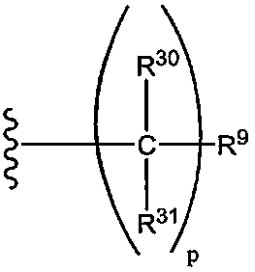


部分について２または３であるとき、（１）１個の－$CR^{30}R^{31}$－部分について、R^{30}は、－ＯＨおよび－NH_2からなる群から選択され、そしてR^{31}は、C_1～C_2アルキルである；そして（２）残りの－$CR^{30}R^{31}$－部分について、R^{30}およびR^{31}は、水素である；そして（５）R^9は、イミダゾリルまたは置換イミダゾリルであるが、但し、該イミダゾリル基は、R^{30}が－ＯＨまたは－NH_2であるとき、環窒素によって隣接－$CR^{30}R^{31}$－部分に結合されない；
（Ｂ）R^8は、２．０である；
（Ｃ）R^{11}は、アルキルである；

（Ｄ）Ｘは、Ｎである；
（Ｅ）ｂ、ｃおよびｄは、ＣＲ^{1}基であり、ここで、該Ｒ^{1}置換基の全ては、Ｈである；
（Ｆ）ｍは、１であり、そしてＲ^{3A}は、ハロである；そして
（Ｇ）Ｘは、Ｎである、
方法。
【請求項２７】
前記Ｂ基が、以下である、請求項２６に記載の方法：（１）前記－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－部分のｐは、０である；（２）
【化３３】

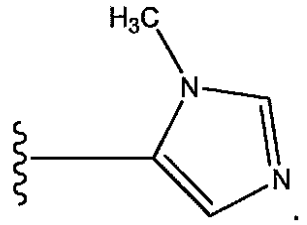


部分のｐは、１である；（３）Ｒ^{30}は、－ＯＨおよび－ＮＨ$_{2}$からなる群から選択され、そしてＲ^{31}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{2}$アルキルである；そして（４）Ｒ^{9}は、置換イミダゾリルであり、ここで、該置換基は、アルキル基であるが、但し、該イミダゾリル基は、環窒素によって隣接－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分に結合されない、
方法。
【請求項２８】
請求項２７に記載の方法であって、ここで：（Ａ）前記Ｂ基において：（１）前記－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－部分のｐは、０である；（２）
【化３４】



部分のｐは、１である；（３）Ｒ^{30}は、－ＯＨであり、そしてＲ^{31}は、メチルである；そして（４）Ｒ^{9}は、置換イミダゾリルであり、ここで、該置換基は、メチル基であるが、但し、該イミダゾリル基は、環窒素によって隣接－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分に結合されない；そして
（Ｂ）Ｒ^{3A}は、Ｃｌである；そして
（Ｃ）Ｒ^{11}は、アルキルである、
方法。
【請求項２９】
Ｒ^{9}が、

【化３５】



である、請求項２８に記載の方法。

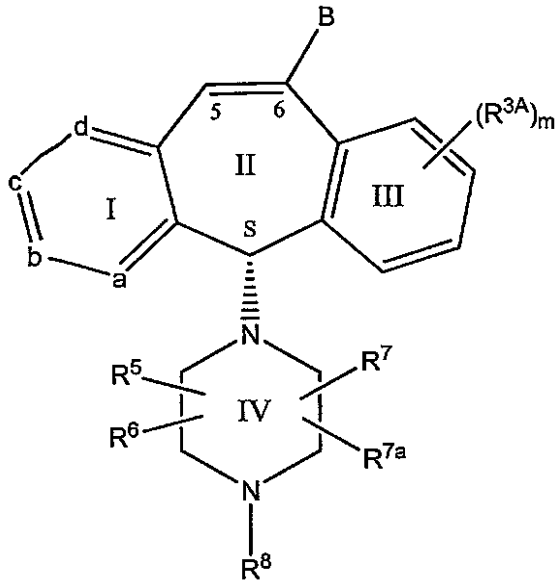
【請求項３０】

Ｒ１１が、ｔ－ブチルである、請求項２９に記載の方法。

【請求項３１】

前記化合物が、次式の化合物である、請求項２５に記載の方法：

【化３６】

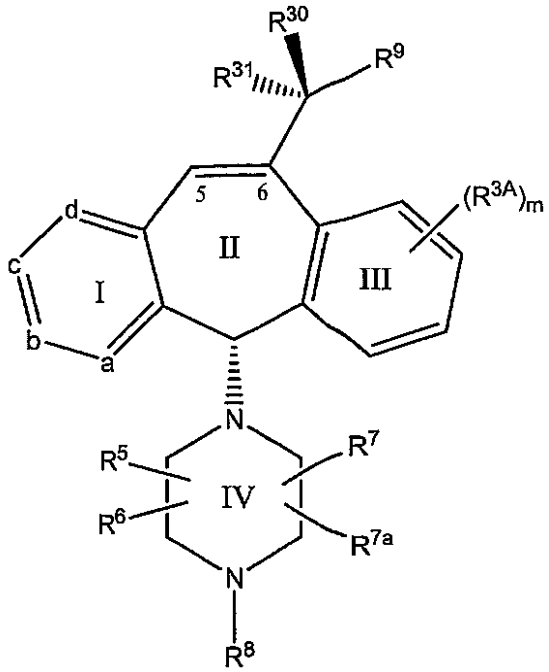


ここで、全ての置換基は、請求項２５について定義したとおりである、
方法。

【請求項３２】

前記化合物が、次式の化合物である、請求項２５に記載の方法：

【化３７】

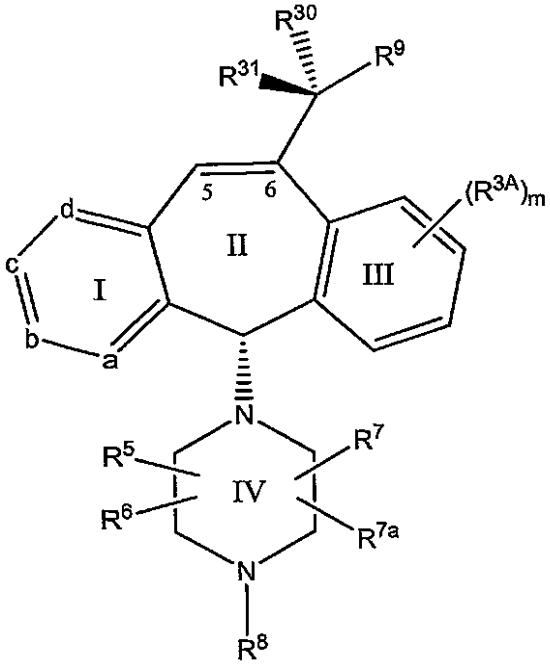


ここで、全ての置換基は、請求項２５について定義したとおりである、
方法。

【請求項３３】

前記化合物が、次式の化合物である、請求項２５に記載の方法：

【化３８】



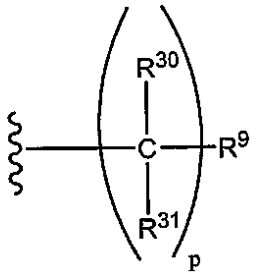
ここで、全ての置換基は、請求項２５について定義したとおりである、
方法。

【請求項３４】

請求項３２に記載の方法であって、ここで：

（Ａ）前記Ｂ基において：（１）前記－（ＣＨ$_2$）$_p$－部分のｐは、０である；（２）

【化３９】



部分のｐは、１である；（３）Ｒ^{30}は、－ＯＨであり、そしてＲ^{31}は、メチルである；そして（４）Ｒ^{9}は、置換イミダゾリルであり、ここで、該置換基は、メチル基であるが、但し、該イミダゾリル基は、環窒素によって隣接－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分に結合されない；そして

（Ｂ）Ｒ^{3A}は、Ｃｌである；そして

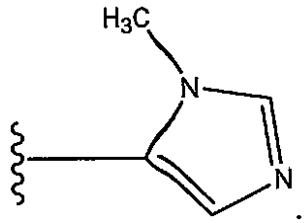
（Ｃ）Ｒ^{11}は、アルキルである、

方法。

【請求項３５】

Ｒ^{9}が、

【化４０】



である、請求項３４に記載の方法。

【請求項３６】

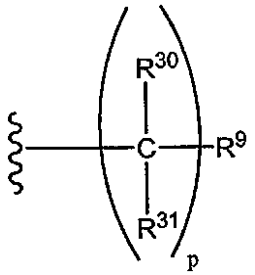
Ｒ^{11}が、ｔ－ブチルである、請求項２９に記載の方法。

【請求項３７】

請求項３３に記載の方法であって、ここで：

（Ａ）前記Ｂ基において：（１）前記－（ＣＨ$_2$）$_p$－部分のｐは、０である；（２）

【化４１】



部分のｐは、１である；（３）Ｒ^{30}は、－ＯＨであり、そしてＲ^{31}は、メチルである；そして（４）Ｒ^{9}は、置換イミダゾリルであり、ここで、該置換基は、メチル基であるが、但し、該イミダゾリル基は、環窒素によって隣接－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分に結合されない；そして

（Ｂ）Ｒ^{3A}は、Ｃｌである；そして

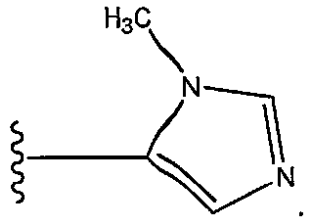
（Ｃ）Ｒ^{11}は、アルキルである、

方法。

【請求項３８】

Ｒ^{9}が、

【化４２】



である、請求項３７に記載の方法。

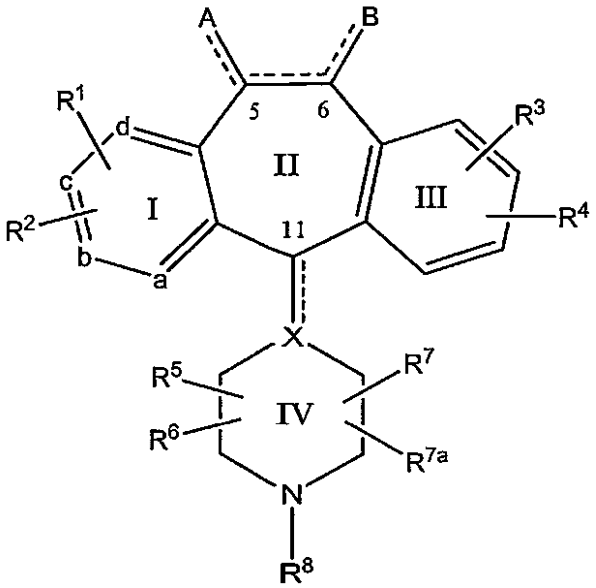
【請求項３９】

R^{11}が、ｔ－ブチルである、請求項３８に記載の方法。

【請求項４０】

シヌクレイノパチー被験体を治療する方法であって、治療有効量で、シヌクレイノパチー被験体に、次式のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物、またはそれらの立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態を投与する工程を包含する、方法：

【化４３】



ここで：

ａ、ｂ、ｃおよびｄの１個は、Ｎまたは$N^{+}O^{-}$を表わし、そして残りのａ、ｂ、ｃおよびｄ基は、炭素を表わし、ここで、各炭素は、該炭素に結合したR^{1}またはR^{2}基を有する；または

ａ、ｂ、ｃおよびｄの各々は、炭素であり、ここで、各炭素は、該炭素に結合したR^{1}またはR^{2}基を有する；

点線（－－－）は、任意の結合を表わす；

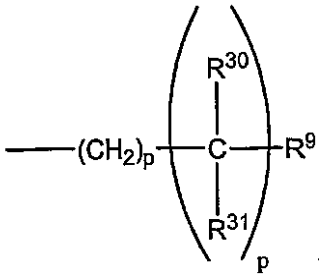
Ｘは、該任意の結合が存在しないとき、ＮまたはＣＨを表わし、また、該任意の結合が存在するとき、Ｃを表わす；

炭素原子５と炭素原子６との間で任意の結合が存在しているとき、１個のＡ置換基だけが炭素原子５に結合しており、１個のＢ置換基だけが炭素原子６に結合しており、そしてＡまたはＢは、Ｈ以外のものである；

炭素原子５と炭素原子６との間で任意の結合が存在しないとき、２個のＡ置換基が炭素原子５に結合しており、そして２個のＢ置換基が炭素原子６に結合しており、ここで、各ＡおよびＢ置換基は、別個に、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）$-R^{9}$；（３）$-R^{9}-C(O)-R^{9}$；（４）$-R^{9}-CO_{2}-R^{9\,a}$；（５）$-(CH_{2})_{p}R^{26}$；（６）$-C(O)N(R^{9})_{2}$であって、ここで、各R^{9}は、同一または異な

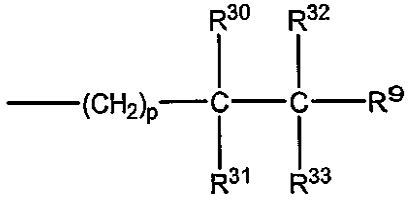
る；（７）－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{9}；（８）－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$；（９）－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{26}；（１０）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｒ^{9}）－Ｏ－Ｒ^{9a}；（１１）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＣＨ（Ｒ^{9}）$_{2}$であって、ここで、各Ｒ^{9}は、同一または異なる；（１２）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9}；（１３）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{27a}；（１４）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{9}）$_{2}$であって、ここで、各Ｒ^{9}は、同一または異なる；（１５）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ^{9}）；（１６）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{26}）$_{2}$であって、ここで、各Ｒ^{26}は、同一または異なる；（１７）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｎ（Ｒ^{9}）－Ｒ^{9a}；（１８）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｎ（Ｒ^{26}）$_{2}$であって、ここで、Ｒ^{26}は、同一または異なる；（１９）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{50}；（２０）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨＣ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{50}；（２１）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｎ（Ｃ（Ｏ）Ｒ^{27a}）$_{2}$であって、ここで、各Ｒ^{27a}は、同一または異なる；（２２）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＲ^{51}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{27}、またはＲ^{51}およびＲ^{27}は、それらが結合する原子と一緒になって、５員または６員を含むヘテロシクロアルキル環を形成するが、但し、Ｒ^{51}およびＲ^{27}が環を形成するとき、Ｒ^{51}は、Ｈではない；（２３）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＲ^{51}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{27}、またはＲ^{51}およびＲ^{27}は、それらが結合する原子と一緒になって、５員または６員からなるヘテロシクロアルキル環を形成するが、但し、Ｒ^{51}およびＲ^{27}が環を形成するとき、Ｒ^{51}は、Ｈではない；（２４）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＲ^{51}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{27a}）$_{2}$であって、ここで、各Ｒ^{27a}は、同一または異なる；（２５）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{51}）$_{2}$であって、ここで、各Ｒ^{51}は、同一または異なる；（２６）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨＣＯ$_{2}$Ｒ^{50}；（２７）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＣ（Ｏ）ＮＨＲ^{51}；（２８）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＣＯ$_{2}$Ｒ^{51}；（２９）－ＮＨＲ^{9}；（３０）

【化４４】



ここで、Ｒ^{30}およびＲ^{31}は、同一または異なる；（３１）

【化４５】



ここで、Ｒ^{30}、Ｒ^{31}、Ｒ^{32}およびＲ^{33}は、同一または異なる：（３２）－アルケニル－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{9a}；（３３）－アルケニル－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9a}；（３４）－アルケニル－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{51}；（３５）－アルケニル－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{27a}；（３６）（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－アルケニル－ＣＯ$_{2}$－Ｒ^{51}；（３７）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ＝ＮＯＲ^{51}；および（３８）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－フタルイミド；

ｐは、０、１、２、３または４である；

各Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、別個に、以下からなる群から選択される：Ｈ、ハロゲン、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＲ^{10}、ＣＯＲ^{10}、－ＳＲ^{10}、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{15}であって、ここで、ｔは、０、１または２である、－Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{10}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{10}、－ＯＣＯ$_{2}$Ｒ^{15}、－ＣＮ、－ＮＲ^{10}ＣＯＯＲ^{15}、－ＳＲ^{15}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{15}、－ＳＲ^{15}Ｎ（Ｒ^{13}）$_{2}$であるが、但し、－ＳＲ^{15}Ｎ（Ｒ^{13}）$_{2}$中のＲ^{15}は、－ＣＨ$_{2}$ではなく、ここで、各Ｒ^{13}は、別個に、Ｈまたは－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{15}から

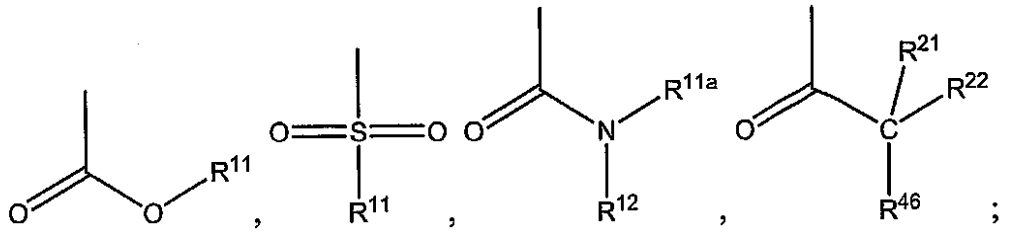
選択される、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ、テトラゾール－５－イルチオ、または置換テトラゾール－５－イルチオ、アルキニル、アルケニルまたはアルキルであって、該アルキルまたはアルケニル基は、必要に応じて、ハロゲン、－ＯＲ^{10}または－ＣＯ$_2$Ｒ^{10}で置換されている；

Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、同一または異なり、それぞれ別個に、Ｈ、あるいはＲ^{1}およびＲ^{2}の置換基のいずれかを表わす；

Ｒ^5、Ｒ^6、Ｒ^{7}およびＲ^{7a}は、それぞれ別個に、Ｈ、－ＣＦ$_3$、－ＣＯＲ^{10}、アルキルまたはアリールを表わし、該アルキルまたはアリールは、必要に応じて、－ＯＲ^{10}、－ＳＲ^{10}、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^{15}、－ＮＲ^{10}ＣＯＯＲ^{15}、－Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－ＮＯ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10}、－ＯＣＯＲ^{10}、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{15}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{10}、ＯＰＯ$_3$Ｒ^{10}で置換されているか、またはＲ^{5}は、Ｒ^{6}と組み合わされて、＝Ｏまたは＝Ｓを表わす；

Ｒ^{8}は、以下からなる群から選択される：

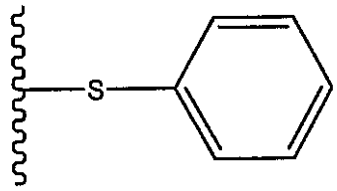
【化４６】



；

Ｒ^{9}は、以下からなる群から選択される：（１）ヘテロアリール；（２）置換ヘテロアリール；（３）アリールアルコキシ；（４）置換アリールアルコキシ；（５）ヘテロシクロアルキル；（６）置換ヘテロシクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキルアルキル；（８）置換ヘテロシクロアルキルアルキル；（９）ヘテロアリールアルキル；（１０）置換ヘテロアリールアルキル；（１１）ヘテロアリールアルケニル；（１２）置換ヘテロアリールアルケニル；（１３）ヘテロアリールアルキニル；（１４）置換ヘテロアリールアルキニル；（１５）アリールアルキル；（１６）置換アリールアルキル；（１７）アルケニル、および（１８）置換アルケニル；ここで、該置換Ｒ^{9}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）ＣＯ$_2$Ｒ^{14}；（３）ＣＨ$_2$ＯＲ^{14}、（４）ハロゲン；（５）アルキル；（６）アミノ；（７）トリチル；（８）ヘテロシクロアルキル；（９）シクロアルキル；（１０）アリールアルキル；（１１）ヘテロアリール；（１２）ヘテロアリールアルキルおよび（１３）

【化４７】



；

ここで、

Ｒ^{14}は、別個に、以下からなる群から選択される：Ｈ；アルキル；アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル；

Ｒ^{9a}は、以下からなる群から選択される：アルキルおよびアリールアルキル；

Ｒ^{10}は、以下からなる群から選択される：Ｈ；アルキル；アリールおよびアリールアルキル；

Ｒ^{11}は、以下からなる群から選択される：（１）アルキル；（２）置換アルキル；（３）アリール；（４）置換アリール；（５）シクロアルキル；（６）置換シクロアルキル；（７）ヘテロアリール；（８）置換ヘテロアリール；（９）ヘテロシクロアルキル；および（１０）置換ヘテロシクロアルキル；ここで、該置換Ｒ^{11}基は、以下からなる群か

ら選択される１個、２個または３個の置換基を有する：（１）－ＯＨ；（２）ハロゲンおよび（３）アルキル；

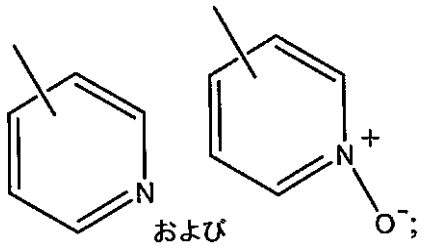
R^{11a}は、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）ＯＨ；（３）アルキル；（４）置換アルキル；（５）アリール；（６）置換アリール；（７）シクロアルキル；（８）置換シクロアルキル；（９）ヘテロアリール；（１０）置換ヘテロアリール；（１１）ヘテロシクロアルキル；および（１２）置換ヘテロシクロアルキル；ここで、該置換R^{11a}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基を有する：（１）－ＯＨ；（２）－ＣＮ；（３）－CF_3；（４）ハロゲン；（５）アルキル；（６）シクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキル、（８）アリールアルキル；（９）ヘテロアリールアルキル；（１０）アルケニルおよび（１１）ヘテロアルケニル；

R^{12}は、以下からなる群から選択される：Ｈおよびアルキル；

R^{15}は、以下からなる群から選択される：アルキルおよびアリール；

R^{21}、R^{22}およびR^{46}は、別個に、以下からなる群から選択される：（１）－Ｈ；（２）アルキル；（３）アリール；（４）置換アリールであって、該置換アリールは、必要に応じて、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：アルキル、ハロゲン、CF_3およびＯＨ；（５）シクロアルキル；（６）置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、必要に応じて、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：アルキル、ハロゲン、CF_3およびＯＨ；（７）次式のヘテロアリール：

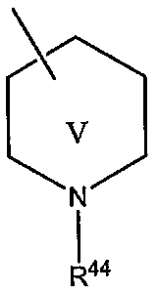
【化４８】



および；

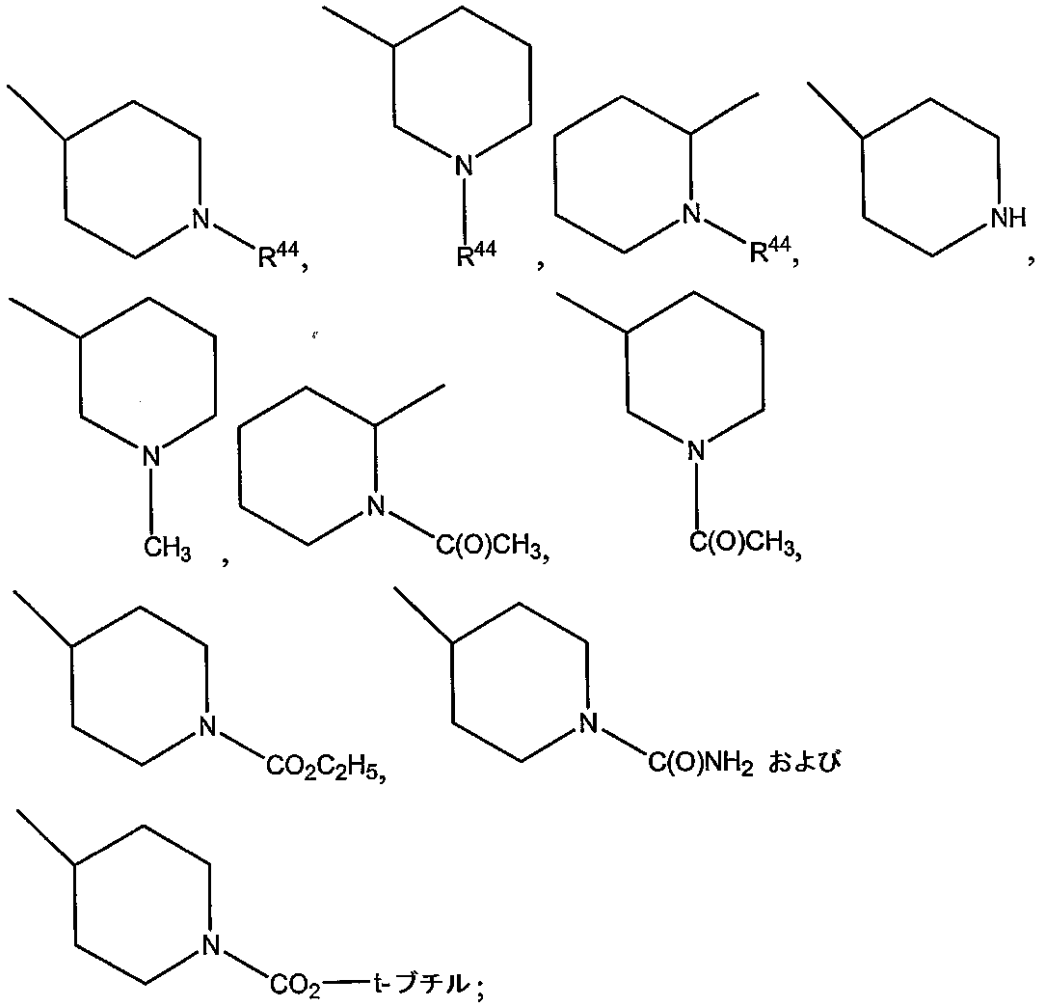
および（８）次式のヘテロシクロアルキル：

【化４９】



ここで、R^{44}は、以下からなる群から選択される：（１）－Ｈ；（２）アルキル；（３）アルキルカルボニル；（４）アルキルオキシカルボニル；（５）ハロアルキルおよび（６）－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（R^{51}）；R^{21}、R^{22}またはR^{46}が上式のヘテロシクロアルキルであるとき、環Ｖは、以下からなる群から選択される：

【化５０】



R^{26}は、以下からなる群から選択される：（１）－Ｈ；（２）アルキル；（３）アルコキシル；（４）－CH_2－ＣＮ；（５）R^9；（６）－CH_2CO_2H；（７）－Ｃ（Ｏ）アルキルおよび（８）CH_2CO_2アルキル；

R^{27}は、以下からなる群から選択される：（１）－Ｈ；（２）－ＯＨ；（３）アルキルおよび（４）アルコキシ；

R^{27a}は、以下からなる群から選択される：（１）アルキルおよび（２）アルコキシ；

R^{30}～R^{33}は、別個に、以下からなる群から選択される：（１）－Ｈ；（２）－ＯＨ；（３）＝Ｏ；（４）アルキル；（５）アリールおよび（６）アリールアルキル；

R^{50}は、以下からなる群から選択される：（１）アルキル；（２）ヘテロアリール；（３）置換ヘテロアリールおよび（４）アミノ；ここで、該置換されるR^{50}基上の該置換基は、別個に、以下からなる群から選択される：アルキル；ハロゲン；および－ＯＨ；

R^{50a}は、以下からなる群から選択される：（１）ヘテロアリール；（２）置換ヘテロアリールおよび（３）アミノ；

R^{51}は、以下からなる群から選択される：－Ｈおよびアルキル。

【請求項４１】

前記化合物が、図６で示された化合物である、請求項４０に記載の方法。

【請求項４２】

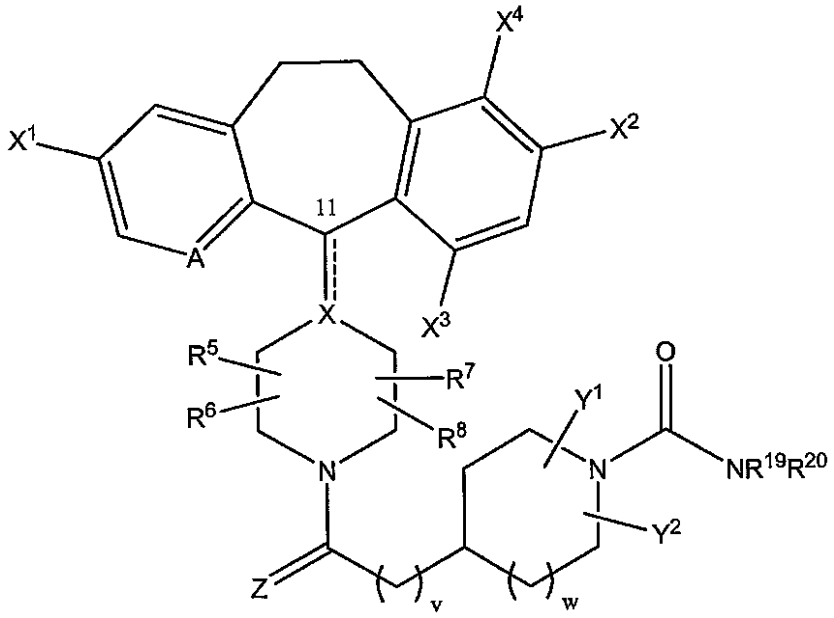
前記化合物が、図７で示された化合物である、請求項４０に記載の方法。

【請求項４３】

シヌクレイノパチー被験体を治療する方法であって、治療有効量で、シヌクレイノパチー被験体に、次式のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物、またはそれらの

立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態を投与する工程を包含する、方法：

【化５１】



ここで：

Ａは、ＮまたはＮ－オキシドを表わす；

Ｘは、Ｎ、ＣＨまたはＣを表わし、その結果、ＸがＮまたはＣＨであるとき、実線で表わされるように、炭素原子１１への単結合が存在する；またはＸがＣであるとき、実線および点線で表わされるように、炭素原子１１への二重結合が存在する；

X^1 およびX^2 は、別個に、ブロモまたはクロロから選択され、そしてX^3 およびX^4 は、別個に、水素、ブロモまたはクロロから選択されるが、但し、X^3 およびX^4 の少なくとも１個は、水素である；

Y^1 およびY^2 は、別個に、水素またはアルキルから選択される；

Ｚは、＝Ｏまたは＝Ｓである；

R^5、R^6、R^7 およびR^8 は、それぞれ別個に、水素、－CF_3、－COR^{10}、アルキルまたはアリールを表わし、さらに、ここで、R^5 は、R^6 と組み合わされ得、＝Ｏまたは＝Ｓを表わすか、および／またはR^7 は、R^8 と組み合わされ得、＝Ｏまたは＝Ｓを表わす；

R^{10}、R^{19} およびR^{20} は、別個に、水素、アルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルを表わすが、但し、R^{19} およびR^{20} は、両方共に水素ではない；

ｖは、０、１、２または３である；そして

ｗは、０または１である、

方法。

【請求項４４】

炭素原子１１において単結合が存在し、Ｘが、ＣＨであり、Ｚが、＝Ｏであり、そしてR^5、R^6、R^7 およびR^8 が、水素である、請求項４３に記載の方法。

【請求項４５】

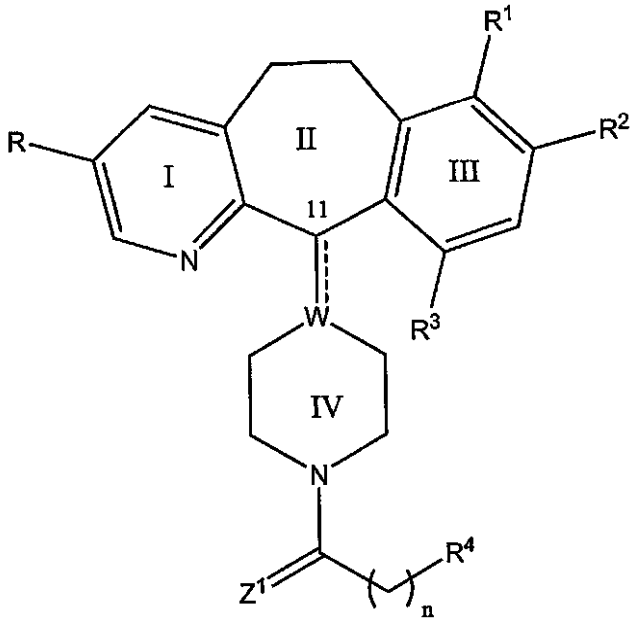
X^1 が、ブロモであり、X^2 が、クロロであり、X^3 が、ブロモであり、そしてX^4 が、水素である、請求項４４に記載の方法。

【請求項４６】

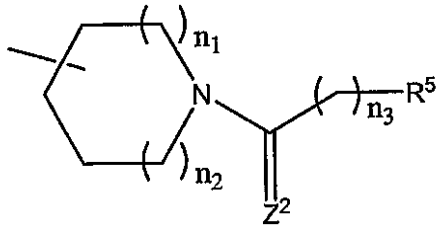
Ｚが、＝Ｏである；ｖが、１であり、ｗが、１であり、そしてY^1 およびY^2 が、水素である、請求項４５に記載の方法。

【請求項４７】
R^{19}およびR^{20}が、別個に、水素、アリールおよびヘテロシクロアルキルから選択されるが、但し、R^{19}およびR^{20}が、両方共に水素になることはない、請求項４６に記載の方法。
【請求項４８】
前記アリール基が、アルコキシで置換されている；そして前記ヘテロシクロアルキル基が、－ＣＯＯR^{10}で置換されており、ここで、R^{10}が、水素またはアルキルである、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
炭素原子１１において単結合が存在し、Ｘが、ＣＨであり、Ｚが、＝Ｏであり、R^{5}、R^{6}、R^{7}およびR^{8}が、水素であり、X^{1}が、ブロモであり、X^{2}が、クロロであり、X^{3}が、ブロモであり、そしてX^{4}が、水素であり、ｖが、１であり、ｗが、１であり、そしてY^{1}およびY^{2}が、水素であり、R^{19}およびR^{20}が、別個に、水素、アリールおよびヘテロシクロアルキルから選択される；ここで、該アリール基が、アルコキシで置換されている；そして該ヘテロシクロアルキル基が、－ＣＯＯR^{10}で置換されており、ここで、R^{10}が、水素またはアルキルであるが、但し、R^{19}およびR^{20}が、両方共に水素ではない、請求項４３に記載の方法。
【請求項５０】
前記化合物が、図８で示された化合物である、請求項４３に記載の方法。
【請求項５１】
前記化合物が、図９で示された化合物である、請求項４３に記載の方法。
【請求項５２】
炭素原子１１において単結合が存在し、Ｘが、ＣＨであり、Ｚが、＝Ｏであり、そしてR^{5}、R^{6}、R^{7}およびR^{8}が、水素である、請求項４３に記載の方法。
【請求項５３】
X^{1}が、ブロモ、X^{2}が、クロロであり、X^{3}が、ブロモであり、そしてX^{4}が、水素である、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
Ｚが、＝Ｏである；ｖが、１であり、ｗが、１であり、そしてY^{1}およびY^{2}が、水素である、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
R^{19}およびR^{20}が、別個に、水素、アルキル、アリールおよびヘテロシクロアルキルから選択されるが、但し、R^{19}およびR^{20}が、両方共に水素ではない、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
前記アルキル基が、－ＯR^{10}、アルコキシ、－ＯＣＯR^{10}、－ＣＯＮ$R^{10}R^{12}$または－ＣＯＯR^{10}で置換されており、ここで、R^{10}およびR^{12}が、別個に、水素、アルキルまたはアルコキシから選択される；前記アリール基が、アルコキシで置換されている；そして前記ヘテロシクロアルキル基が、－ＣＯＯR^{10}で置換されており、ここで、R^{10}が、水素またはアルキルである、請求項５４に記載の方法。
【請求項５７】
炭素原子１１において単結合が存在し、Ｘが、ＣＨであり、Ｚが、＝Ｏであり、R^{5}、R^{6}、R^{7}およびR^{8}が、水素であり、X^{1}が、ブロモであり、X^{2}が、クロロであり、X^{3}が、ブロモであり、そしてX^{4}が、水素であり、ｖが、１であり、ｗが、１であり、そしてY^{1}およびY^{2}が、水素であり、R^{19}およびR^{20}が、別個に、水素、アルキル、アリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、該アルキル基が、－ＯR^{10}、アルコキシ、－ＯＣＯR^{10}、－ＣＯＮ$R^{10}R^{12}$または－ＣＯＯR^{10}で置換されており、ここで、R^{10}およびR^{12}が、別個に、水素、アルキルまたはアルコキシから選択される；該アリール基が、アルコキシで置換されている；該ヘテロシクロアルキル基が、－ＣＯＯR^{10}で置換されており、ここで、R^{10}が、水素またはアルキルである

が、但し、R^{19}およびR^{20}が、両方共に水素ではない、請求項４３に記載の方法。
【請求項５８】
Ｘが、ＣＨであり、そしてＺが、＝Ｏである、請求項４３に記載の方法。
【請求項５９】
Ｘが、ＣＨであり、Ｚが、＝Ｏであり、R^5、R^6、R^7およびR^8が、水素であり、そしてX^1が、ブロモである、請求項４３に記載の方法。
【請求項６０】
シヌクレイノパチー被験体を治療する方法であって、治療有効量で、シヌクレイノパチー被験体に、次式のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物、またはそれらの立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態を投与する工程を包含する、方法：
【化５２】

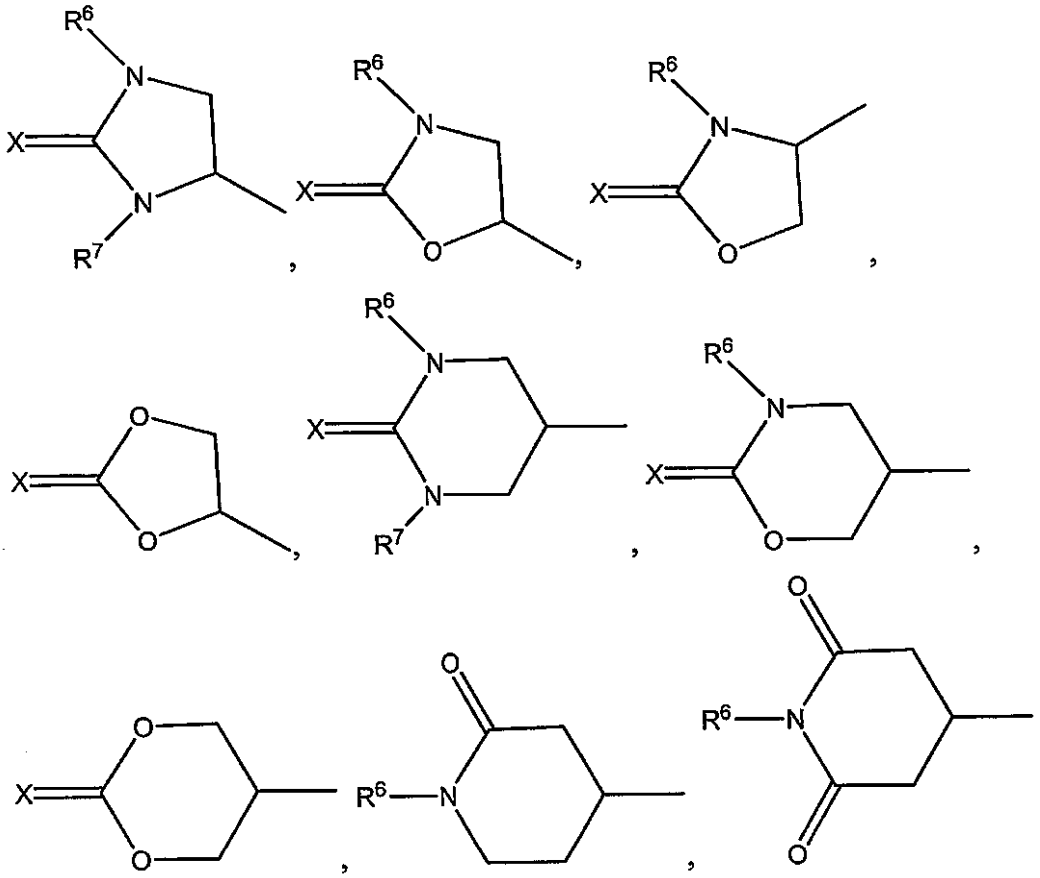


ここで：
R^1およびR^2は、別個に、ハロから選択される；
R^1およびR^3は、別個に、以下からなる群から選択される：Ｈおよびハロであるが、但し、R^1およびR^3の少なくとも１個は、Ｈである；
Ｗは、Ｃ－１１位置で二重結合が存在するとき、Ｎ、ＣＨまたはＣである；
R^4は、
【化５３】



またはR^5である；R^5は、

【化５４】



である；

R^6およびR^7は、別個に、以下からなる群から選択される：H、アルキル、置換アルキル、アシル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール；

Xは、＝Oまたは＝Sである；

Z^1およびZ^2は、別個に、＝Oまたは＝Sである；

nおよびn_3は、別個に、0、1または2である；そして

n_1およびn_2は、別個に、0または1である、

方法。

【請求項６１】

Xが、＝Oであり、そしてR^6およびR^7が、それぞれ、水素である、請求項６０に記載の方法。

【請求項６２】

nが、1であり、そしてn_3が、0または1である、請求項６１に記載の方法。

【請求項６３】

Rが、ブロモであり、そしてR^2が、クロロまたはブロモである、請求項６０に記載の方法。

【請求項６４】

Rが、ブロモであり、そしてR^2が、クロロまたはブロモである、請求項６３に記載の方法。

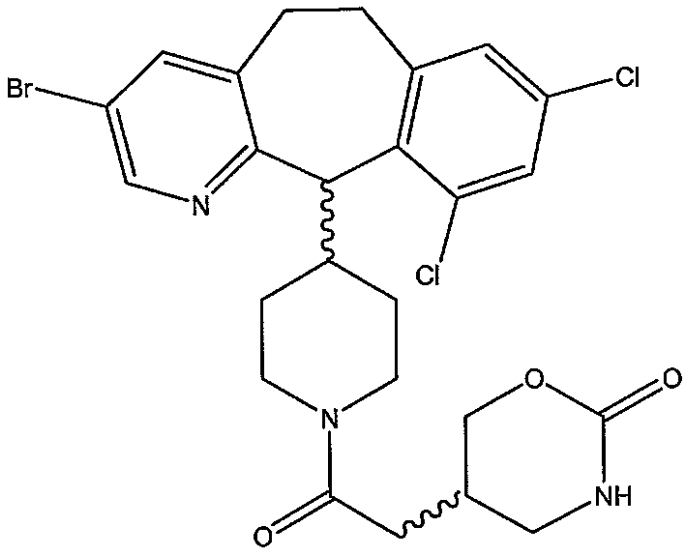
【請求項６５】

Rが、ブロモであり、R^2が、クロロまたはブロモであり、R^1が、Hであり、そしてR^3が、クロロまたはブロモである、請求項６０に記載の方法。

【請求項６６】

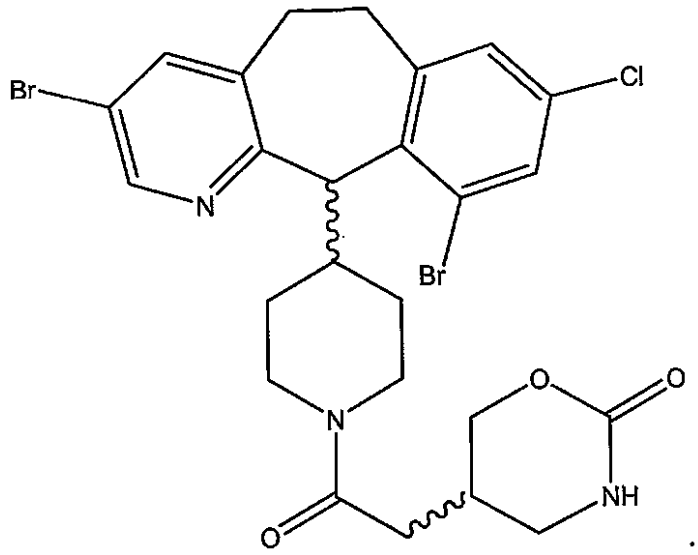
Rが、ブロモであり、R^2が、クロロまたはブロモであり、R^1が、Hであり、そしてR^3が、クロロまたはブロモである、請求項６２に記載の方法。

【請求項６７】
Ｒが、ブロモであり、Ｒ^{2}が、クロロまたはブロモであり、Ｒ^{3}が、Ｈであり、そしてＲ^{1}が、クロロまたはブロモである、請求項６２に記載の方法。
【請求項６８】
Ｒが、ブロモであり、Ｒ^{2}が、クロロまたはブロモであり、Ｒ^{3}が、Ｈであり、そしてＲ^{1}が、クロロまたはブロモである、請求項６２に記載の方法。
【請求項６９】
前記化合物が、以下からなる群から選択される、請求項６０に記載の方法：
【化５５】



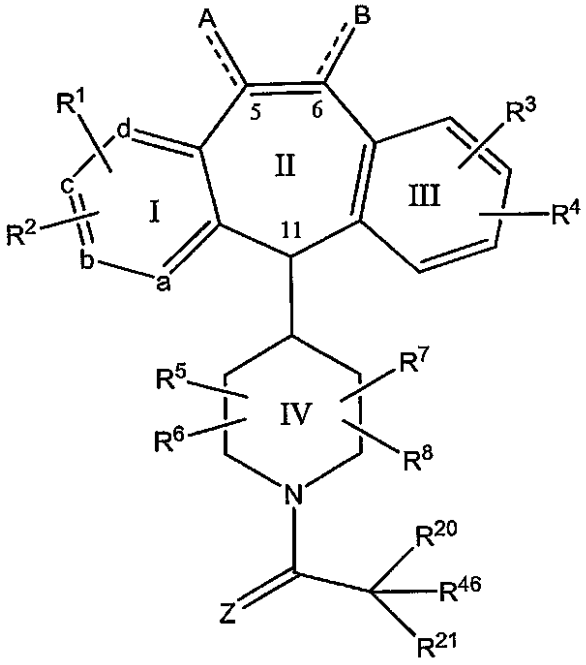
または

【化５６】



【請求項７０】
シヌクレイノパチー被験体を治療する方法であって、治療有効量で、シヌクレイノパチー被験体に、次式のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物、またはそれらの立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態を投与する工程を包含する、方法：

【化５７】



ここで：

ａは、Ｎを表わし、そして残りのｂ、ｃおよびｄ基は、ＣＲ^{1}またはＣＲ^{2}を表わす；

Ｒ^{1}は、Ｈまたはハロから選択される；

Ｒ^{2}は、ＮＯ$_{2}$、Ｂｒ、ＣｌまたはＩから選択される；

Ｒ^{3}は、Ｃｌである；

Ｒ^{4}は、Ｈまたはハロである；

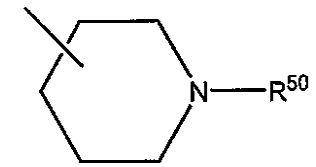
Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、Ｈである；

炭素原子５と６との間の点線は、任意の二重結合を表わし、その結果、二重結合が存在するとき、ＡおよびＢは、別個に、Ｈを表わし、そして炭素原子５と６の間で二重結合が存在しないとき、ＡおよびＢは、それぞれ別個に、Ｈ$_{2}$を表わす；

Ｒ^{20}およびＲ^{21}は、別個に、Ｈまたはアルキルから選択される；

Ｒ^{46}は、以下から選択される：ピリジル、ピリジルＮ－オキシドまたはピペリジン環Ｖ：

【化５８】



ここで、Ｒ^{50}は、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ^{10}）を表わし、ここで、Ｒ^{10}は、Ｈまたはアルキルである；そして

Ｚは、Ｏを表わす、

方法。

【請求項７１】

Ｒ^{1}が、Ｈである、請求項７０に記載の方法。

【請求項７２】

Ｒ^{2}が、Ｂｒ、ＣｌまたはＩから選択される、請求項７０に記載の方法。

【請求項７３】

Ｒ^{2}が、前記Ｃ－３位置において、Ｂｒである、請求項７０に記載の方法。

【請求項７４】

R^2が、前記Ｃ－３位置において、Ｂｒであり、そしてR^3が、前記Ｃ－８位置にある、請求項７０に記載の方法。

【請求項７５】

R^{20}およびR^{21}の両方が、水素であるか、またはR^{20}およびR^{21}の両方が、アルキルである、請求項７０に記載の方法。

【請求項７６】

R^{20}およびR^{21}の両方が、水素である、請求項７０に記載の方法。

【請求項７７】

R^{46}が、３－ピリジル、４－ピリジル、３－ピリジルＮ－オキシド、４－ピリジルＮ－オキシド、４－Ｎ－メチルピペリジニル、３－Ｎ－メチルピペリジニル、４－Ｎ－アセチルピペリジニルまたは３－Ｎ－アセチルピペリジニルから選択される、請求項７０に記載の方法。

【請求項７８】

R^{46}が、以下から選択される、請求項７０に記載の方法：３－ピリジル、４－ピリジル、３－ピリジルＮ－オキシドまたは４－ピリジルＮ－オキシド。

【請求項７９】

R^{46}が、４－ピリジルまたは４－ピリジルＮ－オキシドから選択される、請求項７０に記載の方法。

【請求項８０】

前記化合物が、図１０で示された化合物である、請求項７０に記載の方法。

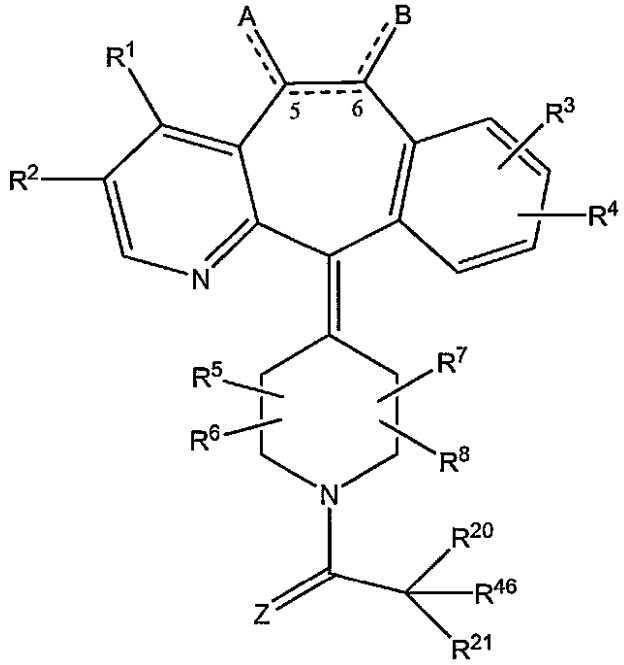
【請求項８１】

前記化合物が、図１１で示された化合物である、請求項７０に記載の方法。

【請求項８２】

前記化合物が、次式の化合物である、請求項７０に記載の方法：

【化５９】



ここで：

R^1は、Ｈまたはハロである；

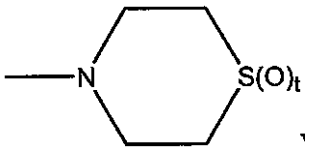
R^2は、－CH_3、ＢｒまたはＩから選択される；

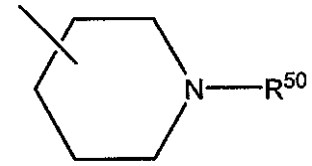
R^3は、Ｃｌである；

R^4は、Ｈまたはハロである；

R^5、R^6、R^7およびR^8は、Ｈである；

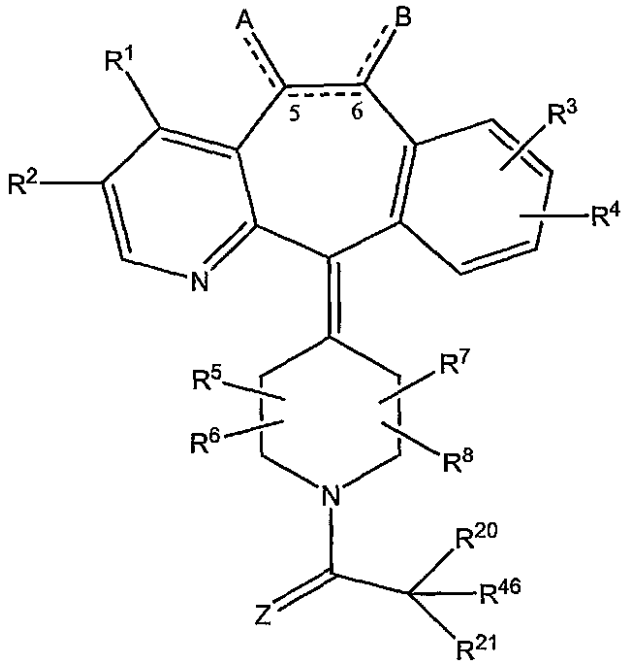
炭素原子５と６との間の点線は、任意の二重結合を表わし、その結果、二重結合が存在

するとき、ＡおよびＢは、別個に、Ｈを表わし、そして炭素原子５と６の間で二重結合が存在しないとき、ＡおよびＢは、それぞれ別個に、H_2を表わす；
R^{20}およびR^{21}は、Ｈである；
R^{46}は、以下から選択される：ピリジル、ピリジルＮ－オキシド、トリアゾリル、１－Ｎ－メチルピペラジニル、
【化６０】


、
ここで、ｔは、０、１または２であり、またはピペリジン環Ｖ：
【化６１】


ここで、R^{50}は、アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（R^{10}）を表わし、ここで、R^{10}は、Ｈまたはアルキルである；そしてＺは、Ｏを表わす、
方法。
【請求項８３】
R^1が、Ｈである、請求項８２に記載の方法。
【請求項８４】
R^2が、Ｂｒから選択される、請求項８２に記載の方法。
【請求項８５】
R^2が、Ｂｒであり、そしてR^3が、前記Ｃ－８位置にある、請求項８２に記載の方法。
【請求項８６】
R^{46}が、３－ピリジル、４－ピリジル、３－ピリジルＮ－オキシド、４－ピリジルＮ－オキシド、４－Ｎ－メチルピペリジニル、３－Ｎ－メチルピペリジニル、４－Ｎ－アセチルピペリジニルまたは３－Ｎ－アセチルピペリジニルから選択される、請求項８２に記載の方法。
【請求項８７】
R^{46}が、以下から選択される、請求項８３に記載の方法：３－ピリジル、４－ピリジル、３－ピリジルＮ－オキシドまたは４－ピリジルＮ－オキシド。
【請求項８８】
R^{46}が、４－ピリジルまたは４－ピリジルＮ－オキシドから選択される、請求項８３に記載の方法。
【請求項８９】
前記化合物が、図１２で示された化合物である、請求項８３に記載の方法。
【請求項９０】
前記化合物が、図１３で示された化合物である、請求項８９に記載の方法。
【請求項９１】
前記化合物が、図１４で示された化合物である、請求項８９に記載の方法。
【請求項９２】
シヌクレイノパチー被験体を治療する方法であって、シヌクレイノパチー被験体に、次式のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物を投与する工程を包含する、方法：

【化６２】



ここで：

R^1は、Ｈまたはハロから選択される；

R^2は、Ｃｌである；

R^3は、Ｃｌである；

R^4は、Ｈまたはハロである；

R^5、R^6、R^7およびR^8は、Ｈである；

炭素原子５と６との間の点線は、任意の二重結合を表わし、その結果、二重結合が存在するとき、ＡおよびＢは、別個に、Ｈを表わし、そして炭素原子５と６の間で二重結合が存在しないとき、ＡおよびＢは、それぞれ別個に、H_2を表わす；

R^{20}およびR^{21}は、Ｈである；

R^{46}は、以下から選択される：４－ピリジルＮ－オキシド、４－ピリジルまたはピペリジン環Ｖ：

ここで、R^{50}は、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（R^{10}）を表わし、ここで、R^{10}は、Ｈまたはアルキルである；そして

Ｚは、Ｏを表わす、

方法。

【請求項９３】

R^1が、Ｈである、請求項９２に記載の方法。

【請求項９４】

R^3が、前記Ｃ－８位置にある、請求項９２に記載の方法。

【請求項９５】

R^{46}が、４－ピリジルＮ－オキシド、４－Ｎ－メチルピペリジニルまたは３－Ｎ－メチルピペリジニルから選択される、請求項９２に記載の方法。

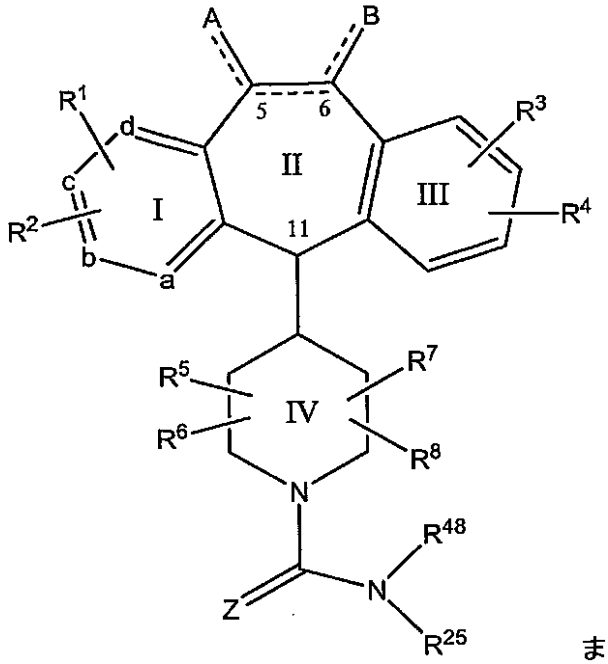
【請求項９６】

前記化合物が、図１５で示された化合物である、請求項９２に記載の方法。

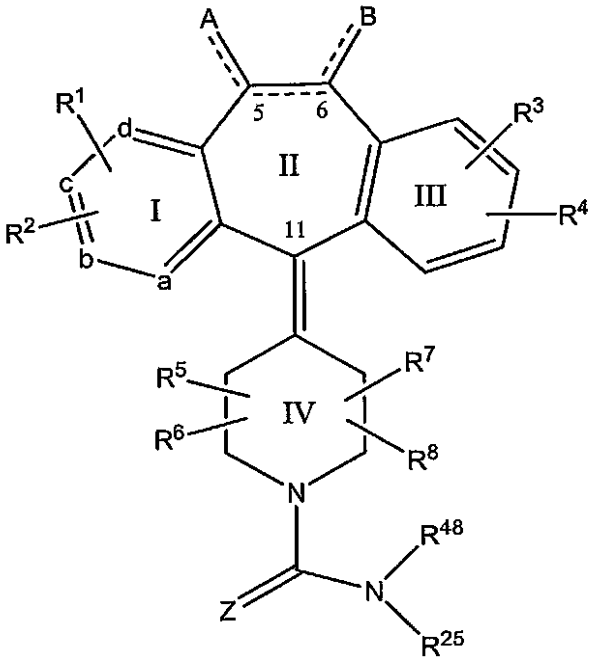
【請求項９７】

シヌクレイノパチー被験体を治療する方法であって、シヌクレイノパチー被験体に、次式のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物を投与する工程を包含する、方法：

【化６３】



または



ここで：

ａは、Ｎを表わし、そして残りのｂ、ｃおよびｄ基は、ＣＲ[1]またはＣＲ[2]を表わす；

Ｒ[1]およびＲ[2]は、別個に、Ｈ、ハロ、－ＣＦ[3]、低級アルキルまたはベンゾトリアゾール－１－イルオキシから選択される；

Ｒ[3]およびＲ[4]は、別個に、Ｈまたはハロから選択される；

Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]およびＲ[8]は、Ｈである；

炭素原子５と６との間の点線は、任意の二重結合を表わし、その結果、二重結合が存在するとき、ＡおよびＢは、別個に、Ｈを表わし、そして炭素原子５と６の間で二重結合が存在しないとき、ＡおよびＢは、それぞれ別個に、Ｈ[2]を表わす；

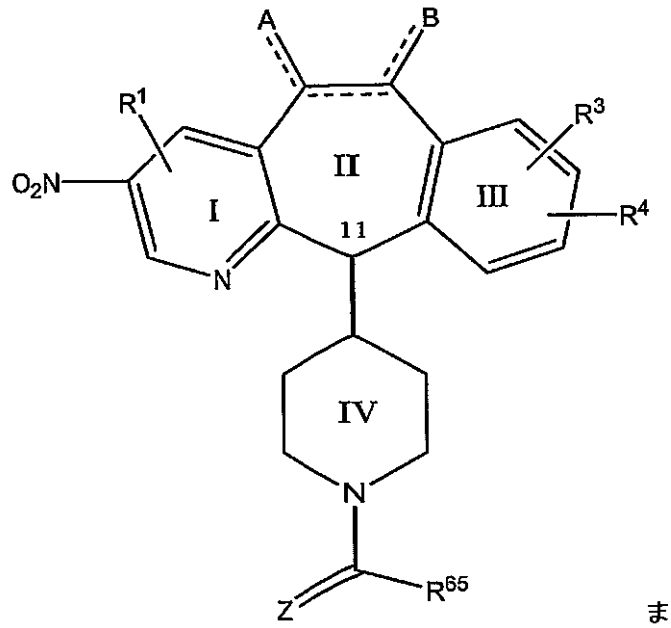
Ｒ[25]は、ピリジル、ピリジルＮ－オキシド、Ｎ－メチル－ピペリジニルまたはフェニルを表わす；

Ｒ[48]は、Ｈまたはアルキルを表わす；そして

Ｚは、Ｏを表わす、

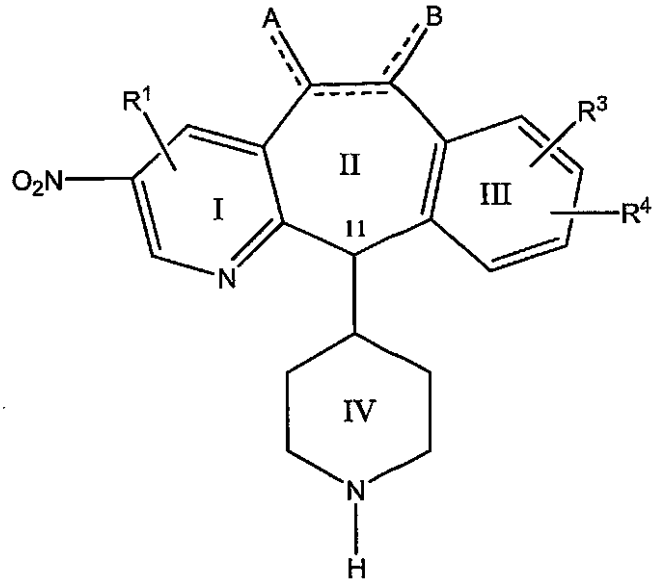
方法。
【請求項９８】
R^1が、ＣｌまたはＨである；そしてR^2が、Ｈ、ＣｌまたはＢｒである、請求項９７に記載の方法。
【請求項９９】
R^3が、Ｃｌである、請求項９７に記載の方法。
【請求項１００】
R^{25}が、フェニル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－ピリジルＮ－オキシド、３－ピリジルＮ－オキシドまたは４－ピリジルＮ－オキシドを表わす、請求項９７に記載の方法。
【請求項１０１】
R^{48}が、Ｈまたはメチルを表わす、請求項９７に記載の方法。
【請求項１０２】
R^{25}が、フェニル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－ピリジルＮ－オキシド、３－ピリジルＮ－オキシドまたは４－ピリジルＮ－オキシドを表わす；そしてR^{48}が、Ｈまたはメチルを表わす、請求項９７に記載の方法。
【請求項１０３】
R^1が、ＣｌまたはＨである；R^2が、Ｂｒ、ＣｌまたはＩである；R^3およびR^4が、別個に、Ｈまたはハロを表わす；R^{25}が、フェニル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－ピリジルＮ－オキシド、３－ピリジルＮ－オキシドまたは４－ピリジルＮ－オキシドを表わす；そしてR^{48}が、Ｈまたはメチルを表わす、請求項９７に記載の方法。
【請求項１０４】
R^3が、Ｃ－８位置において、Ｃｌであり、そしてR^4が、Ｈである、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１０５】
前記化合物が、図１６で示された化合物である、請求項９７に記載の方法。
【請求項１０６】
前記化合物が、図１７で示された化合物である、請求項９７に記載の方法。
【請求項１０７】
前記化合物が、図１８で示された化合物である、請求項９７に記載の方法。
【請求項１０８】
前記化合物が、次式の化合物である、請求項７０に記載の方法：

【化６４】



または

【化６５】



ここで：

R^1は、Ｈまたはハロから選択される；

R^3は、Ｃｌである；

R^4は、Ｈまたはハロである；

炭素原子５と６との間の点線は、任意の二重結合を表わし、その結果、二重結合が存在するとき、ＡおよびＢは、別個に、Ｈを表わし、そして炭素原子５と６の間で二重結合が存在しないとき、ＡおよびＢは、それぞれ別個に、H_2を表わす；そして

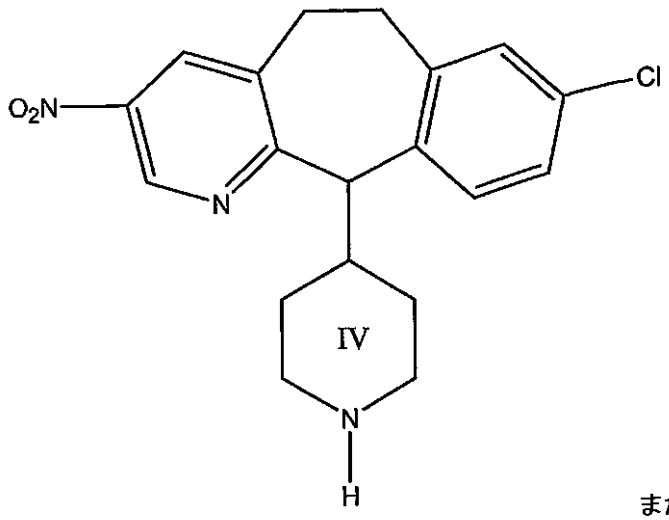
R^{65}は、Ｈまたは－ＯＲ^{66}を表わし、ここで、R^{66}は、アルキルを表わす、

方法。

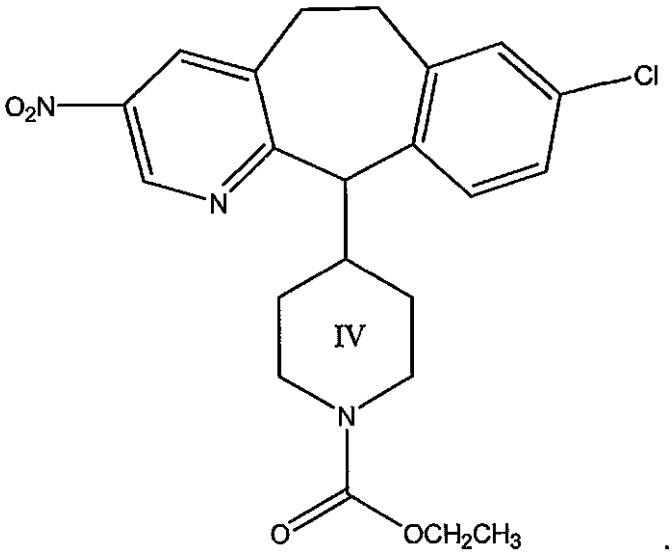
【請求項１０９】

前記化合物が、以下から選択される、請求項１０８に記載の方法：

【化６６】



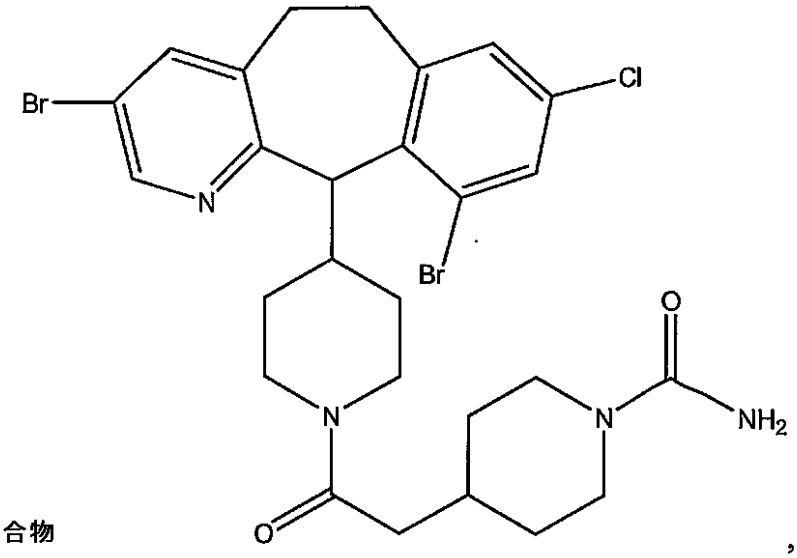
または



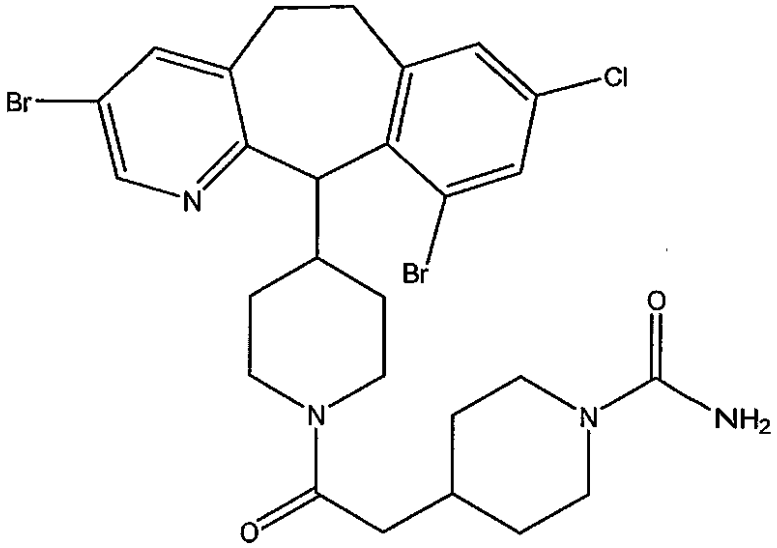
.

【請求項１１０】
シヌクレイノパチー被験体を治療する方法であって、治療有効量で、シヌクレイノパチー被験体に、図１９のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物、またはそれらの立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態を投与する工程を包含する、方法。
【請求項１１１】
シヌクレイノパチー被験体を治療する方法であって、治療有効量で、シヌクレイノパチー被験体に、図２０のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物、あるいはそれらの立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態を投与する工程を包含する、方法。
【請求項１１２】
前記化合物が、以下からなる群から選択される、請求項１１１に記載の方法：

【化６７】

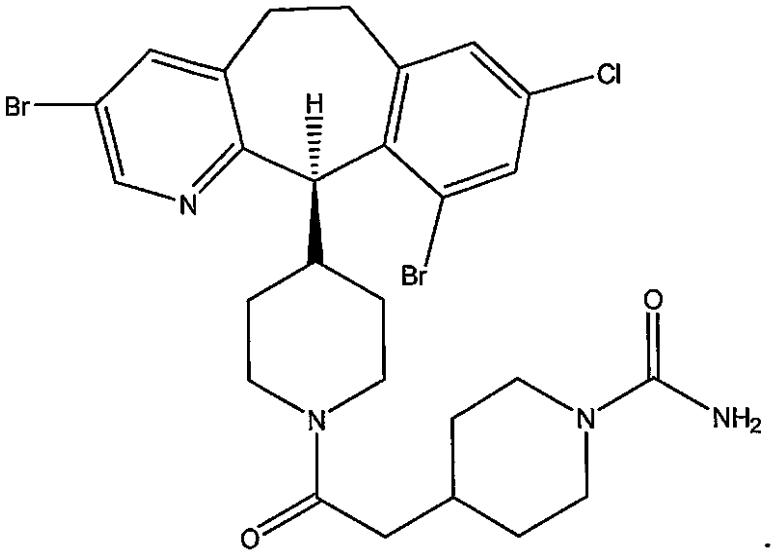


ラセミ化合物 ，



（＋）－鏡像異性体 、または

【化６８】

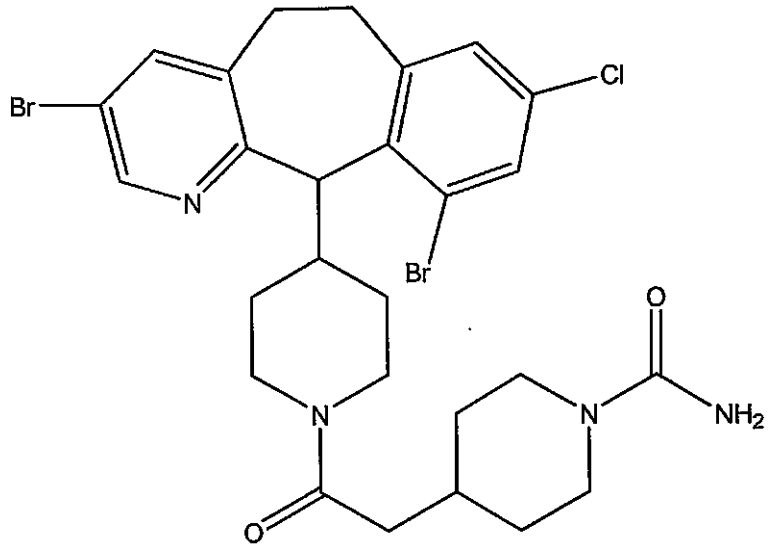


.

【請求項１１３】

シヌクレイノパチー被験体を治療する方法であって、シヌクレイノパチー被験体に、次式のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態の治療有効量を投与する工程を包含する、方法：

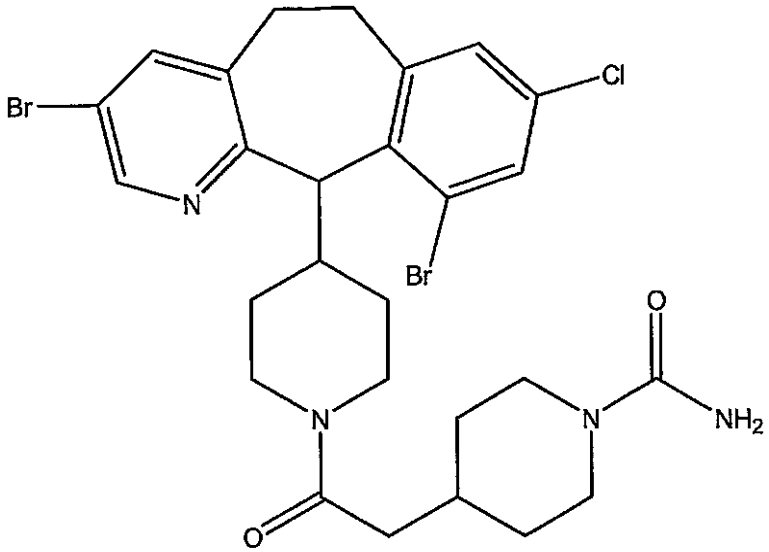
【化６９】



【請求項１１４】

シヌクレイノパチー被験体を治療する方法であって、シヌクレイノパチー被験体に、次式のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態の治療有効量を投与する工程を包含する、方法：

【化７０】

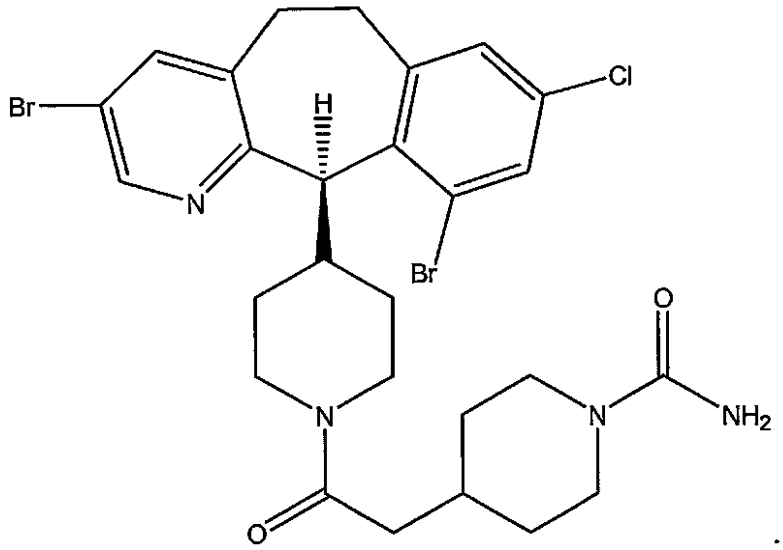


（＋）－鏡像異性体

【請求項１１５】

シヌクレイノパチー被験体を治療する方法であって、シヌクレイノパチー被験体に、次式のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態の治療有効量を投与する工程を包含する、方法：

【化７１】



【請求項１１６】
前記シヌクレイノパチー被験体が、パーキンソン病、びまん性レービー小体病および多系統萎縮障害からなる群から選択されるシヌクレイノパチーに罹っている、請求項１～１１５のいずれかに記載の方法。
【請求項１１７】
前記被験体が、ヒトである、請求項１１６に記載の方法。
【請求項１１８】
前記有効量が、１日１回から１ヶ月に１回までの投与頻度で、体重１ｋｇあたり約１０ｎｇ～体重１ｋｇあたり約１０００ｍｇを含む、請求項１１７に記載の方法。
【請求項１１９】
さらに、前記被験体に、神経障害を治療するのに有効な量の１種またはそれ以上の非ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物を投与する工程を包含する、請求項１１８に記載の方法。
【請求項１２０】
各非ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物が、ドーパミンアゴニスト、ＤＯＰＡ脱炭酸酵素インヒビター、ドーパミン前駆体、モノアミンオキシゲナーゼ遮断薬、カテコール０－メチルトランスフェラーゼインヒビター、抗コリン作用薬、およびＮＭＤＡアンタゴニストからなる群から選択される、請求項１１９に記載の方法。
【請求項１２１】
各非ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物が、メマンチン、アリセプト、および他のアセチルコリンエステラーゼインヒビターからなる群から選択される、請求項１１９に記載の方法。
【請求項１２２】
包装材料と、請求項１～１２１のいずれかに記載のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物とを含む製品であって、ここで、該製品は、さらに、ラベルまたは添付文書を含み、該ラベルまたは添付文書は、該ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物がシヌクレイノパチーを治療するために被験体に投与できることを表示する、製品。
【請求項１２３】
前記シヌクレイノパチーが、パーキンソン病、びまん性レービー小体病および多系統萎縮障害からなる群から選択される、請求項１２２に記載の製品。
【請求項１２４】
さらに、前記被験体に、神経障害を治療するのに有効な量の１種またはそれ以上の非ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物を含む、請求項１２２に記載の製品。

【請求項１２５】
各非ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物が、ドーパミンアゴニスト、ＤＯＰＡ脱炭酸酵素インヒビター、ドーパミン前駆体、モノアミンオキシゲナーゼ遮断薬、カテコール０－メチルトランスフェラーゼインヒビター、抗コリン作用薬、およびＮＭＤＡアンタゴニストからなる群から選択される、請求項１２２に記載の製品。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願）
本願は、３５ Ｕ．Ｓ．Ｃ．１１９（ｅ）に基づいて、ＵＳＳＮ ６０／５５５，０２０（これは、２００４年3月１８日に出願された）および６０／５５５，０１９（これは、２００４年3月１９日に出願された）の出願日の利益を主張しており、それらの全開示内容は、本明細書中で参考として援用されている。
【０００２】
（連邦政府が後援した研究に関する記載）
本発明は、ＮＩＨ（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ）の助成第ＮＳ３８３７５号に基づいて、政府の援助を受けた。政府は、本発明に関し特定の権利を有し得る。
【０００３】
（発明の分野）
本発明は、シヌクレイノパチー（ｓｙｎｕｃｌｅｉｎｏｐａｔｈｙ）（例えば、パーキンソン病（ＰＤ）、びまん性レービー小体病（Ｄｉｆｆｕｓｅ Ｌｅｗｙ Ｂｏｄｙ Ｄｉｓｅａｓｅ：ＤＬＢＤ）および多系統萎縮障害（Ｍｕｌｔｉｐｌｅ Ｓｙｓｔｅｍ Ａｔｒｏｐｈｙ：ＭＳＡ））を治療する療法アプローチに関する。
【背景技術】
【０００４】
（発明の背景）
シヌクレイノパチーは、ニューロンおよびグリアの選択的に傷つきやすい集団における、不溶性α－シヌクレイン（ｓｙｎｕｃｌｅｉｎ）タンパク質の凝集体を含む共通な病理学的病変を共有する、神経変性障害の多様な群である。特定の証拠は、異常な線維状凝集体の形成を、臨床症状の発症および進行ならびに神経変性障害（パーキンソン病、びまん性レヴィー小体病および多系統萎縮症が挙げられる）における、罹患した脳の領域の変性を関係付ける。これらの疾患の臨床処置としては、カルビドパ－レボドパ、抗コリン作用薬および対症状薬剤が挙げられるが、いくつかのシヌクレイノパチー（例えば、びまん性レヴィー小体病）に対する、特定の治療は存在しない。最初はレボドパに良好に応答する大半のパーキンソン病被験体は、５年以内に、運動の揺らぎ（ｍｏｔｏｒ ｆｌｕｃｔｕａｔｉｏｎ）と「短縮する（ｗｅａｒｉｎｇ－ｏｆｆ）」現象とを発症する。これらの障害の重度に衰弱させる性質とこれらの有病率とを考えると、当該分野において、これらの疾患を処置および管理することへの新規のアプローチに対する明らかな必要性が存在する。
【発明の開示】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
（本発明の要旨）
本発明は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物を用いた処置による、シヌクレイノパチー（例えば、パーキンソン病（ＰＤ）、びまん性レヴィー小体病（ＤＬＢＤ）および多系統萎縮症（ＭＳＡ））の処置への治療アプローチに関する。
【０００６】
一局面において、本発明は、治療有効量のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物を含む組成物を投与することにより、シヌクレイノパチーの被験体を処置するた

めの方法を提供する。いくつかの実施形態において、この組成物は、本明細書で開示される１つのファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物およびそのアナログ、または１つ以上のその立体異性形態、または１つ以上のその薬学的に受容可能な酸付加塩の形態もしくは塩基付加塩の形態を含み得る。一実施形態において、この組成物は、図５の１つ以上のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物、またはその立体異性形態、またはその薬学的に受容可能な酸付加塩の形態もしくは塩基付加塩の形態を含む。

【０００７】

別の局面において、本発明は、治療有効量のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物と第二の治療化合物との両方を投与することにより、シヌクレイノパチーの被験体を処置するための方法を提供する。これらの２つの化合物は、両方の化合物を含む併用組成物として、投与され得る。あるいは、これらの２つの化合物は、本明細書に記載されるように、同時的または連続的のいずれかで、個別に（例えば、２つの異なる組成物として）投与され得る。いくつかの実施形態において、このファルネシルトランスフェラーゼインヒビター組成物は、本明細書で開示される、１つ以上のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物あるいは、１つ以上のその立体異性形態、または１つ以上のその薬学的に受容可能な酸付加塩の形態もしくは塩基付加塩の形態を含む。一実施形態において、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター組成物は、図５～２０に示される１つ以上のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物、および／あるいはその立体異性形態、またはその薬学的に受容可能な酸付加塩の形態もしくは塩基付加塩の形態を含む。いくつかの実施形態において、第二の治療化合物としては、ドーパミンアゴニスト（例えば、プラミペキソールおよびメマンチン）、アリセプトおよび他のアセチルコリンエステラーゼ（ａｃｅｔｙｃｈｏｌｉｎｅｓｔｅｒａｓｅ）インヒビターが挙げられるが、これらに限定されない。

【０００８】

本発明にしたがって、ＦＴＩ－２７７は、ＣＯＳ－７細胞においてシヌクレインレベルを低下させ、そしてＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞においてシヌクレインの毒性を抑制する。これらの細胞は、ドーパミン作用性神経芽腫細胞であり、そしてパーキンソン病の病原を分析するために有用であり得る。

【０００９】

１つのファルネシルトランスフェラーゼインヒビターと関連して本明細書に記載される、本発明の局面および実施形態はまた、２種以上（例えば、２種と５０種との間、２種と２５種との間、２種と１０種との間、２種、３種、４種、５種、６種、７種、８種または９種）のファルネシルトランスフェラーゼインヒビターを使用して実施され得ることが認識されるべきである。同様に、１つの他の化合物と関連して本明細書に記載される、本発明の局面および実施形態はまた、２種以上（例えば、２種と５０種との間、２種と２５種との間、２種と１０種との間、２種、３種、４種、５種、６種、７種、８種または９種）の他の化合物を使用して実施され得る。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１０】

（詳細な説明）

本発明は、シヌクレイノパチー被験体を治療する方法、組成物および製品を提供する。本発明の方法は、α－シヌクレイン（その蓄積は、シヌクレイノパチーを発病させる）の分解を加速するのに有用である。本発明は、シヌクレイノパチー被験体を治療する方法を提供し、該方法は、該シヌクレイノパチー被験体に、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物、または該化合物（例えば、本明細書中で記述したもの）の治療製剤、組成物または処方物の治療有効量を投与する工程を包含する。好ましい実施形態では、このシヌクレイノパチー被験体は、ヒトである。

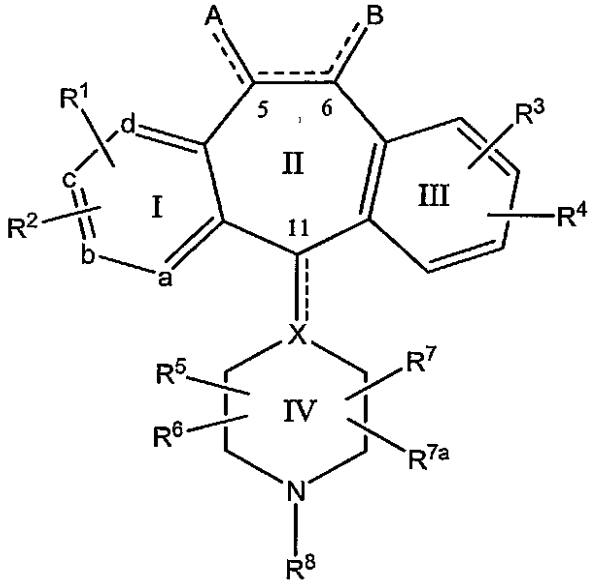
【００１１】

従って、１局面では、本発明は、治療有効量で、次式のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物、またはそれらの立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付

加塩形態もしくは塩基付加塩形態を投与することにより、シヌクレイノパチー被験体を治療する方法を提供する：

【００１２】

【化７２】



ここで：

ａ、ｂ、ｃおよびｄの１個は、ＮまたはＮ$^{+}$Ｏ$^{-}$を表わし、そして残りのａ、ｂ、ｃおよびｄ基は、炭素を表わし、ここで、各炭素は、該炭素に結合したＲ^{1}またはＲ^{2}基を有する；または

ａ、ｂ、ｃおよびｄの各々は、炭素であり、ここで、各炭素は、該炭素に結合したＲ^{1}またはＲ^{2}基を有する；

点線（－－－）は、任意の結合を表わす；

Ｘは、Ｃ１１への任意の結合が存在しないとき、ＮまたはＣＨを表わし、また、Ｃ１１への任意の結合が存在するとき、Ｃを表わす；

炭素原子５と炭素原子６との間で任意の結合が存在しているとき、１個のＡ置換基だけがＣ－５に結合しており、１個のＢ置換基だけがＣ－６に結合しており、そしてＡまたはＢは、Ｈ以外のものである；

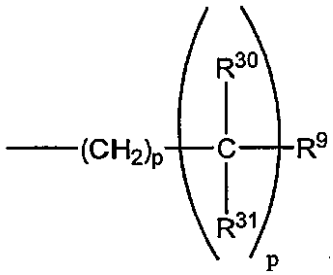
炭素原子５と炭素原子６との間で任意の結合が存在しないとき、２個のＡ置換基がＣ－５に結合しており、ここで、各Ａ置換基は、別個に、選択され、そして２個のＢ置換基がＣ－６に結合しており、ここで、各Ｂ置換基は、別個に、選択され、ここで、２個のＡ置換基の少なくとも１個または２個のＢ置換基の少なくとも１個は、Ｈであり、ここで、２個のＡ置換基の少なくとも１個または２個のＢ置換基の少なくとも１個は、Ｈ以外のものである；

ＡおよびＢは、別個に、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）－Ｒ^{9}；（３）－Ｒ^{9}－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{9}；（４）－Ｒ^{9}－ＣＯ$_{2}$－Ｒ^{9a}；（５）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｒ^{26}；（６）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{9}）$_{2}$であって、ここで、各Ｒ^{9}は、同一または異なる；（７）－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{9}；（８）－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$；（９）－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{26}；（１０）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｒ^{9}）－Ｏ－Ｒ^{9a}；（１１）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＣＨ（Ｒ^{9}）$_{2}$であって、ここで、各Ｒ^{9}は、同一または異なる；（１２）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9}；（１３）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{27a}；（１４）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{9}）$_{2}$であって、ここで、各Ｒ^{9}は、同一または異なる；（１５）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ^{9}）；（１６）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{26}）$_{2}$であって、ここで、各Ｒ^{26}は、同一または異なる；（１７）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｎ（Ｒ^{9}）－Ｒ^{9a}；（１８）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｎ（Ｒ^{26}）$_{2}$であって、ここで、Ｒ^{26}は、同一または異なる；（１９）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{5}；（２０）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＮＨ

Ｃ（Ｏ）$_2$Ｒ^{50}；（２１）－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｎ（Ｃ（Ｏ）Ｒ^{27a}）$_2$であって、ここで、各Ｒ^{27a}は、同一または異なる；（２２）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ^{51}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{27}；（２３）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ^{51}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{27}であって、ここで、Ｒ^{51}は、Ｈではなく、そしてＲ^{51}およびＲ^{27}は、それらが結合する原子と一緒になって、５員または６員ヘテロシクロアルキル環を形成する；（２４）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ^{51}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{27}；（２５）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ^{51}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{27}であって、ここで、Ｒ^{51}は、Ｈではなく、そしてＲ^{51}およびＲ^{27}は、それらが結合する原子と一緒になって、５員または６員ヘテロシクロアルキル環を形成する；（２６）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ^{51}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{27a}）$_2$であって、ここで、各Ｒ^{27a}は、同一または異なる；（２７）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{51}）$_2$であって、ここで、各Ｒ^{51}は、同一または異なる；（２８）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨＣＯ$_2$Ｒ^{50}；（２９）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＣ（Ｏ）ＮＨＲ^{51}；（３０）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＣＯ$_2$Ｒ^{51}；（３１）－ＮＨＲ^{9}；（３２）

【００１３】

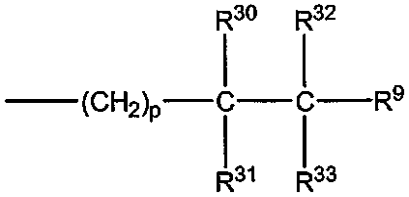
【化７３】



ここで、Ｒ^{30}およびＲ^{31}は、同一または異なり、そして各ｐは、別個に、選択される；（３３）

【００１４】

【化７４】



ここで、Ｒ^{30}、Ｒ^{31}、Ｒ^{32}およびＲ^{33}は、同一または異なる：（３４）－アルケニル－ＣＯ$_2$Ｒ^{9a}；（３５）－アルケニル－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9a}；（３６）－アルケニル－ＣＯ$_2$Ｒ^{51}；（３７）－アルケニル－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{27a}；（３８）（ＣＨ$_2$）$_p$－アルケニル－ＣＯ$_2$－Ｒ^{51}；（３７）－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ＝ＮＯＲ^{51}；および（３９）－（ＣＨ$_2$）$_p$－フタルイミド；

ｐは、０、１、２、３または４である；

各Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、別個に、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）ハロ；（３）－ＣＦ$_3$、（４）－ＯＲ^{10}；（５）－ＣＯＲ^{10}；（６）－ＳＲ^{10}；（７）－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^{15}であって、ここで、ｔは、０、１または２である；（８）－Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$；（９）－ＮＯ$_2$；（１０）－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{10}；（１１）－ＣＯ$_2$Ｒ^{10}；（１２）－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{15}；（１３）－ＣＮ；（１４）－ＮＲ^{10}ＣＯＯＲ^{15}；（１５）－ＳＲ^{15}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{15}；（１６）－ＳＲ^{15}Ｎ（Ｒ^{13}）$_2$であるが、但し、－ＳＲ^{15}Ｎ（Ｒ^{3}）$_2$中のＲ^{15}は、－ＣＨ$_2$ではなく、ここで、各Ｒは、別個に、以下からなる群から選択される：Ｈおよび－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{15}；（１７）ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ；（１８）テトラゾール－５－イルチオ；（１９）置換テトラゾール－５－イルチオ；（２０）アルキニル；（２１）アルケニル；および（２２）アルキルであって、該アルキルまたはアルケニル基は、必要に応じて、ハロゲン、－ＯＲ^{10}または－ＣＯ$_2$Ｒ^{10}で置換されている；

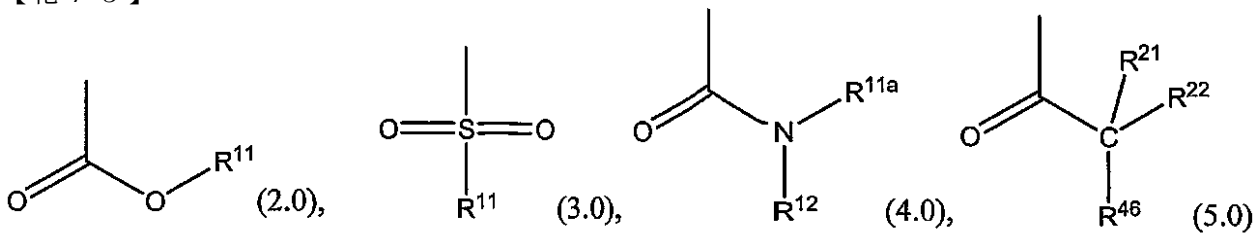
R^3およびR^4は、同一または異なり、それぞれ別個に、H、ならびにR^1およびR^2の置換基のいずれかを表わす；

R^5、R^6、R^7およびR^{7a}は、それぞれ別個に、H、$-CF_3$、$-COR^{10}$、アルキルまたはアリールを表わし、該アルキルまたはアリールは、必要に応じて、$-S(O)_tR^{15}$、$-NR^{10}COOR^{15}$、$-C(O)R^{10}$または$-CO_2R^{10}$で置換されているか、またはR^5は、R^6と組み合わされて、＝Oまたは＝Sを表わす；

R^8は、以下からなる群から選択される：

【００１５】

【化７５】

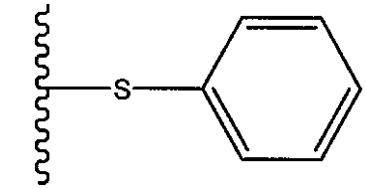


R^9は、以下からなる群から選択される：（１）非置換ヘテロアリール；（２）置換ヘテロアリール；（３）アリールアルコキシ；（４）置換アリールアルコキシ；（５）ヘテロシクロアルキル；（６）置換ヘテロシクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキルアルキル；（８）置換ヘテロシクロアルキルアルキル；（９）非置換ヘテロアリールアルキル；（１０）置換ヘテロアリールアルキル；（１１）非置換ヘテロアリールアルケニル；（１２）置換ヘテロアリールアルケニル；（１３）非置換ヘテロアリールアルキニル；および（１４）置換ヘテロアリールアルキニル；

ここで、該置換R^9基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）$-CO_2R^{14}$；（３）$-CH_2OR^{14}$；（４）ハロゲン；（５）アルキル；（６）アミノ；（７）トリチル；（８）ヘテロシクロアルキル；（９）シクロアルキル；（１０）アリールアルキル；（１１）ヘテロアリール；（１２）ヘテロアリールアルキル、および

【００１６】

【化７６】



ここで、

R^{14}は、別個に、以下からなる群から選択される：Ｈ；アルキル；アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル；

R^{9a}は、以下からなる群から選択される：アルキルおよびアリールアルキル；

R^{10}は、以下からなる群から選択される：Ｈ；アルキル；アリールおよびアリールアルキル；

R^{11}は、以下からなる群から選択される：（１）アルキル；（２）置換アルキル；（３）非置換アリール；（４）置換アリール；（５）非置換シクロアルキル；（６）置換シクロアルキル；（７）非置換ヘテロアリール；（８）置換ヘテロアリール；（９）ヘテロシクロアルキル；および（１０）置換ヘテロシクロアルキル；該置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルR^{11}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）フルオロ；および（３）アルキル；そして、ここで、該置換アリールおよび置換ヘテロアリールR^{11}基は、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：

（１）－ＯＨ；（２）ハロゲン；および（３）アルキル；

R^{11a}は、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）ＯＨ；（３）アルキル；（４）置換アルキル；（５）非置換アリール；（６）置換アリール；（７）非置換シクロアルキル；（８）置換シクロアルキル；（９）非置換ヘテロアリール；（１０）置換ヘテロアリール；（１１）ヘテロシクロアルキル；および（１２）置換ヘテロシクロアルキル；ここで、該置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルR^{11a}基は、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）－ＣＮ；（３）－CF_3；（４）フルオロ；（５）アルキル；（６）シクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキル；（８）アリールアルキル；（９）ヘテロアリールアルキル；（１０）アルケニル；および（１１）ヘテロアルケニル；そして、ここで、該置換アリールおよび置換ヘテロアリールR^{11a}基は、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基を有する：（１）－ＯＨ；（２）－ＣＮ；（３）－CF_3；（４）ハロゲン；（５）アルキル；（６）シクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキル；（８）アリールアルキル；（９）ヘテロアリールアルキル；（１０）アルケニル；および（１１）ヘテロアルケニル；

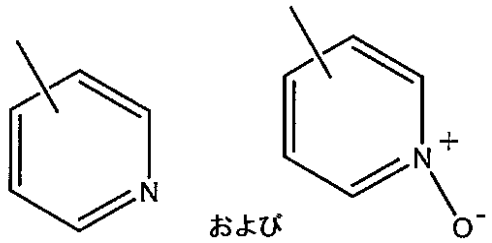
R^{12}は、以下からなる群から選択される：Ｈ、アルキル、ピペリジン環Ｖ、シクロアルキル、および－アルキル－（ピペリジン環Ｖ）；

R^{15}は、以下からなる群から選択される：アルキルおよびアリール；

R^{21}、R^{22}およびR^{46}は、別個に、以下からなる群から選択される：（１）－Ｈ；（２）アルキル；（３）非置換アリール；（４）置換アリールであって、該置換アリールは、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：アルキル、ハロゲン、－CF_3およびＯＨ；（５）非置換シクロアルキル；（６）置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：アルキル、ハロゲン、－CF_3およびＯＨ；（７）次式のヘテロアリール、

【００１７】

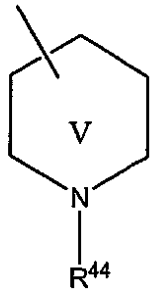
【化７７】



ならびに（８）次式のヘテロシクロアルキル：

【００１８】

【化７８】



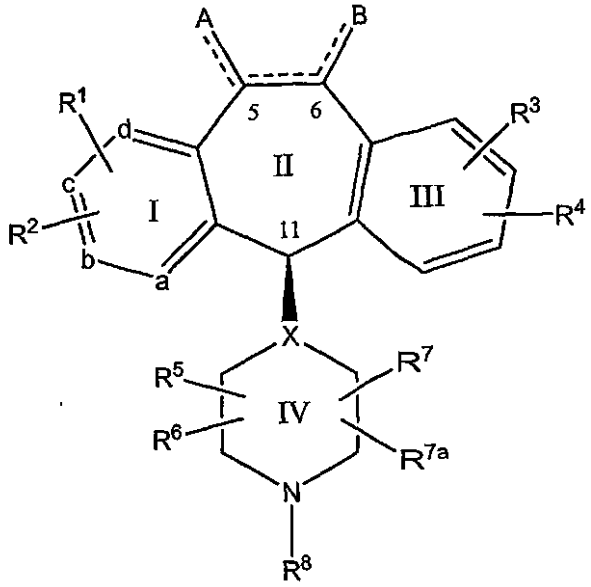
ここで、R^{44}は、以下からなる群から選択される：（ａ）－Ｈ、（ｂ）アルキル；（ｃ）アルキルカルボニル；（ｄ）アルキルオキシカルボニル；（ｅ）ハロアルキル；および（ｆ）－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（R^{51}）；

R^{26}は、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ：（２）アルキル；（３）アルコキシ；（４）－CH_2－ＣＮ；（５）R^9；（６）－CH_2CO_2H；（７）－Ｃ（Ｏ）

アルキル；および（８）CH_2CO_2アルキル；
R^{27}は、以下からなる群から選択される：（１）－Ｈ；（２）－ＯＨ；（３）アルキル；および（４）アルコキシ；
R^{27a}は、以下からなる群から選択される：（１）アルキル；および（２）アルコキシ；
R^{30}、R^{31}、R^{32}およびR^{33}は、別個に、以下からなる群から選択される：（１）－Ｈ；（２）－ＯＨ；（３）＝Ｏ；（４）アルキル；（５）アリール（例えば、フェニル）；（６）アリールアルキル（例えば、ベンジル）；（７）$-OR^{9a}$；（８）$-NH_2$；（９）$-NHR^{9a}$；および（１０）$-N(R^{9a})_2$であって、ここで、各R^{9a}は、別個に、選択される；
R^{50}は、以下からなる群から選択される：（１）アルキル；（２）非置換ヘテロアリール；（３）置換ヘテロアリール；および（４）アミノ；ここで、該置換されるR^{50}基上の該置換基は、以下からなる群から別個に選択される：アルキル；ハロゲン；および－ＯＨ；
R^{51}は、以下からなる群から選択される：Ｈおよびアルキル；
但し、置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接した環炭素原子は、ヘテロ原子またはハロ原子で置換されていない；そして
但し、置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、１個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして
但し、置換ヘテロシクロアルキル部分の環ヘテロ原子に隣接していない環炭素原子は、１個のヘテロ原子および１個のハロ原子で置換されていない；そして
但し、置換シクロアルキル部分の環炭素原子は、１個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして
但し、置換アルキル部分の炭素原子は、１個より多いヘテロ原子で置換されていない；そして
但し、置換アルキル部分の同じ炭素原子は、ヘテロ原子およびハロ原子の両方では置換されていない。

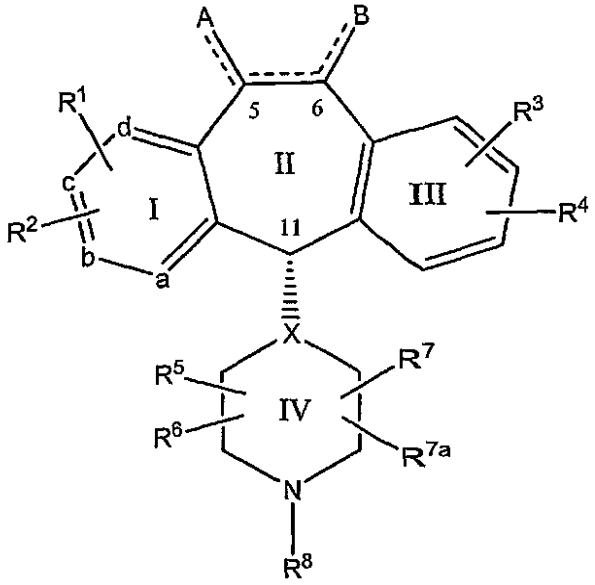
【００１９】
１実施形態では、前記化合物は、次式を有する：

【００２０】
【化７９】



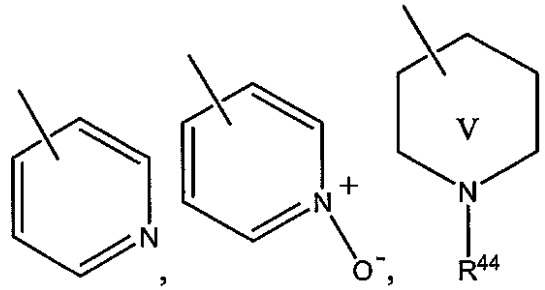
Ｘ＝ＣＨまたはＮである；Ｂは、前記任意の結合がＣ－５とＣ－６の間に存在しているとき、Ｈであり、そしてＣ－５とＣ－６との間で任意の結合が存在していないとき、各Ｂは、Ｈである。

【００２１】
別の実施形態では、前記化合物は、次式を有する：
【００２２】
【化８０】



Ｘ＝ＣＨまたはＮである；Ａは、前記任意の結合がＣ－５とＣ－６の間に存在しているとき、Ｈであり、そしてＣ－５とＣ－６との間で任意の結合が存在していないとき、各Ａは、Ｈである。
【００２３】
本発明のこの局面のいずれかの実施形態では、R^1～R^4は、それぞれ別個に、Ｈまたはハロから別個に選択され得る。R^5～R^7は、Ｈであり得る。１実施形態では、ａは、Ｎであり得、そして残りのｂ、ｃおよびｄ置換基は、炭素であり得る。別の実施形態では、ａ、ｂ、ｃおよびｄは、炭素であり得る。Ｃ－５とＣ－６の間の前記任意の結合は、存在し得る。あるいは、Ｃ－５とＣ－６の間の前記任意の結合は、存在し得ない。R^8は、２．０または４．０であり得る。ＡおよびＢの一方は、Ｈであり得、そして他方は、R^9であり得る。R^9は、以下からなる群から選択され得る：（１）式－（CH_2）$_n$－ヘテロシクロアルキルのヘテロシクロアルキルアルキル；（２）式－（CH_2）$_n$－置換ヘテロシクロアルキルの置換ヘテロシクロアルキルアルキル；（３）式－（CH_2）$_n$－ヘテロアリールの非置換ヘテロアリールアルキル；および（４）式－（CH_2）$_n$－置換ヘテロアリールの置換ヘテロアリールアルキル；ここで、ｎは、１、２または３であり、そして該置換R^9基に対する該置換基は、それぞれ別個に、（１）－ＯＨ；（２）－CO_2R^{14}；（３）－CH_2OR^{14}、（３）ハロ、（４）アルキル；（５）アミノ；（６）トリチル；（７）ヘテロシクロアルキル；（８）アリールアルキル；（９）ヘテロアリールおよび（１０）ヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、ここで、R^{14}は、別個に、以下からなる群から選択される：Ｈおよびアルキル。別の実施形態では、R^9は、以下からなる群から選択され得る：（１）－（CH_2）$_n$－イミダゾリル；（２）－（CH_2）$_n$－置換イミダゾリル；（３）－（CH_2）$_n$－モルホリニル；（４）－（CH_2）$_n$－置換モルホリニル、（５）－（CH_2）$_n$－ピペラジニル、および（６）－（CH_2）$_n$－置換ピペラジニルであって、ここで、ｎは、１、２または３である。R^{11}は、以下からなる群から選択され得る：アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルであって、該置換基は、以下からなる群から選択される：ハロ、アルキルおよびアミノ；R^{11a}は、以下からなる群から選択され得る：アルキル、非置換アリール、
【００２４】

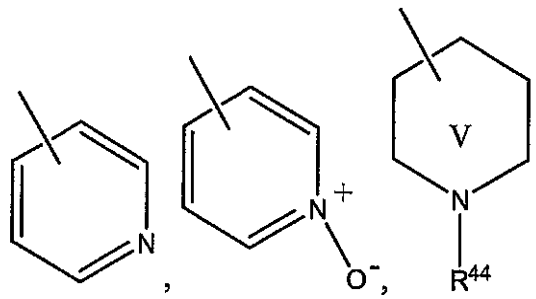
【化８１】



および置換アリール、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルであって、ここで、これらの置換された基上の置換基は、以下からなる群から選択される：ハロ、－ＣＮまたはCF_3；（３）R^2、R^2およびR^{22}は、Ｈである；そして（４）R^{46}は、以下からなる群から選択される：非置換アリール、置換アリールであって、該置換基は、アルキル、アルキルカルボニルおよびハロアルキルからなる群から選択され、ここで、R^{44}は、以下からなる群から選択される：Ｈまたは－Ｃ（Ｏ）NH_2。別の実施形態では、R^8は、以下からなる群から選択され得る：（１）基２．０であって、ここで、R^{11}は、以下からなる群から選択される：ｔ－ブチルおよびシクロヘキシル；（２）基３．０であって、ここで、R^{11}は、以下からなる群から選択される：メチルおよびｔ－ブチル；（３）基４．０であって、ここで、R^{12}は、Ｈであり、そしてR^{11a}は、以下からなる群から選択される：ｔ－ブチル、シアノフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニルおよびシクロヘキシル；（４）基５．０であって、ここで、R^{21}およびR^{22}は、Ｈであり、そしてR^{46}は、以下からなる群から選択される：

【００２５】

【化８２】



ここで、R^{44}は、－Ｃ（Ｏ）NH_2である。R^8は、基４．０であり得る。

【００２６】

１実施形態では、前記Ｃ５とＣ６の間の任意の結合は、存在し得、Ａは、Ｈであり、そしてＢは、R^9である。

【００２７】

１実施形態では、（１）R^1～R^4は、それぞれ別個に、以下からなる群から選択され得る：Ｈおよびハロ；（２）R^5、R^6、R^7およびR^{7a}は、Ｈである；（３）ａは、Ｎであり、そして残りのｂ、ｃおよびｄ置換基は、炭素である；（４）前記Ｃ５とＣ６の任意の結合は、存在している；（５）Ａは、Ｈである；（６）Ｂは、R^9である；（７）R^8は、基２．０または４．０である；（８）R^{11}は、アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該置換基は、以下からなる群から選択される：ハロ、アルキルおよびアミノ；（９）R^{11a}は、アルキル、非置換アリール、置換アリール、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該置換された基上の置換基は、以下からなる群から選択される：ハロ、－ＣＮおよびCF_3；（１０）R^{12}は、Ｈである；（１１）R^9は、以下からなる群から選択される：（ａ）－$(CH_2)_n$－ヘテロシクロアルキル；（ｂ）－$(CH_2)_n$－置換ヘテロシクロアルキル；（ｃ）－$(CH_2)_n$－ヘテロアリール、および（ｄ）$(CH_2)_n$－置換ヘテロアリール；ここで、ｎは、１、２または３であり、そして前記置換R^9基

の置換基は、それぞれ別個に、以下からなる群から選択される：（１）－ＯＨ；（２）－CO_2R^{14}；（３）－CH_2OR^{14}、（４）ハロ、（５）アルキル；（６）アミノ；（７）トリチル；（８）ヘテロシクロアルキル；（９）アリールアルキル；（１０）ヘテロアリールおよび（１１）ヘテロアリールアルキル；ここで、R^{14}は、別個に、以下からなる群から選択される：Ｈおよびアルキル；そして（１２）Ｘは、ＮまたはＣＨである。

【００２８】

別の実施形態では、（１）R^1～R^4は、それぞれ別個に、Ｈ、ＢｒまたはＣｌから選択され得る；（２）R^9は、（ａ）－$(CH_2)_n$－イミダゾリル；（ｂ）－$(CH_2)_n$－置換イミダゾリル；（ｃ）－$(CH_2)_n$－モルホリニル；（ｄ）－$(CH_2)_n$－置換モルホリニル、（ｅ）－$(CH_2)_n$－ピペラジニル、または（ｆ）－$(CH_2)_n$－置換ピペラジニルからなる群から選択され、ここで、ｎは、１、２または３である；（３）R^{11}は、以下からなる群から選択される：ｔ－ブチルおよびシクロヘキシル；（４）R^{12}は、Ｈである；そして（５）R^{11a}は、以下からなる群から選択される：ｔ－ブチル、シアノフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニルおよびシクロヘキシル。

【００２９】

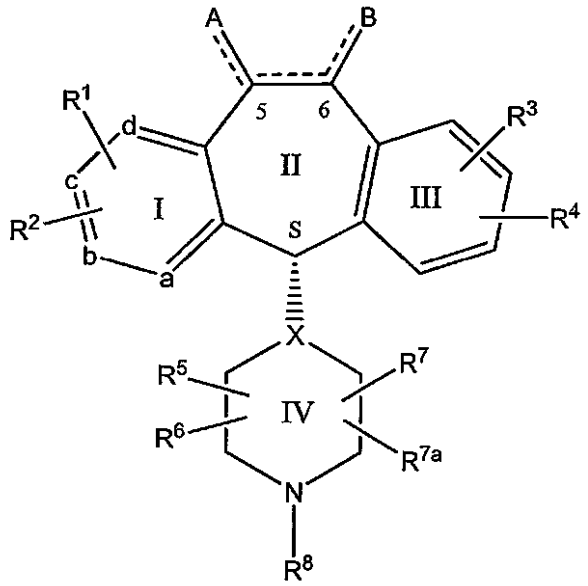
さらに別の実施形態では、（１）R^1およびR^2は、Ｈである；（２）R^3は、Ｈである；（３）R^4は、Ｃｌである；（５）R^8は、４．０であり、ここで、R^{11a}は、シアノフェニルである；そしてR^{12}は、Ｈである；そして（６）R^9は、－CH_2－イミダゾリルおよび－CH_2－イミダゾリルからなる群から選択され、ここで、該イミダゾリル部分は、メチル基で置換されている。

【００３０】

１実施形態では、前記ファルネシルトランスフェラーゼインヒビターは、次式を有し得る：

【００３１】

【化８３】



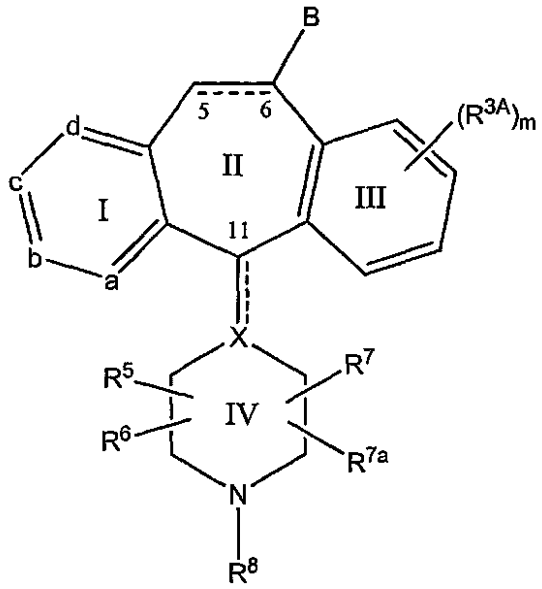
Ｘは、Ｎであり得る。

【００３２】

１実施形態では、前記ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物は、次式を有し得る：

【００３３】

【化８４】



（Ａ）ａ、ｂ、ｃおよびｄの１個は、ＮまたはＮ$^{+}$Ｏ$^{-}$を表わし、そして残りのａ、ｂ、ｃおよびｄ基は、ＣＲ^{1}を表わし、ここで、各炭素上の各Ｒ^{1}基は、同一または異なる；または

（Ｂ）各ａ、ｂ、ｃおよびｄ基は、ＣＲ^{1}を表わし、ここで、各炭素上の各Ｒ^{1}基は、同一または異なる；

（Ｃ）点線（－－－）は、任意の結合を表わす；

（Ｄ）Ｘは、Ｃ１１への任意の結合が存在しないとき、ＮまたはＣＨを表わし、また、Ｃ１１への任意の結合が存在するとき、Ｃを表わす；

（Ｅ）Ｒ^{1}は、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）ハロ；（３）－ＣＦ$_{3}$；（４）－ＯＲ^{10}；（５）ＣＯＲ^{10}；（６）－ＳＲ^{10}；（７）－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{15}；（８）－Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$；（９）－ＮＯ$_{2}$；（１０）－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{10}；（１１）ＣＯ$_{2}$Ｒ^{10}；（１２）－ＯＣＯ$_{2}$Ｒ^{10}；（１３）－ＣＮ；（１４）－ＮＲ^{10}ＣＯＯＲ^{15}；（１５）－ＳＲ^{15}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{15}；（１６）－ＳＲ^{15}Ｎ（Ｒ^{13}）$_{2}$であって、ここで、各Ｒ^{13}は、別個に、以下からなる群から選択される：Ｈおよび－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{15}、但し、－ＳＲ^{15}Ｎ（Ｒ^{13}）$_{2}$中のＲ^{15}は、－ＣＨ$_{2}$ではない；（１７）ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ；（１８）テトラゾール－５－イルチオ；（１９）置換テトラゾール－５－イルチオ；（２０）アルキニル；（２１）アルケニル；（２２）アルキル；（２３）置換アルキルであって、該置換アルキルは、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：ハロゲン、－ＯＲ^{10}および－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{10}；（２４）置換アルケニルであって、該置換アルケニルは、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：ハロゲン、－ＯＲ^{10}および－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{10}；

（Ｆ）各Ｒは、別個に、以下からなる群から選択される：（１）ハロ；（２）－ＣＦ$_{3}$；（３）－ＯＲ^{10}；（４）ＣＯＲ^{10}；（５）－ＳＲ^{10}；（６）－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{15}；（７）－Ｎ（Ｒ^{10}）$_{2}$；（８）－ＮＯ$_{2}$；（９）－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{10}；（１０）ＣＯ$_{2}$Ｒ^{10}；（１１）－ＯＣＯ$_{2}$Ｒ^{10}；（１２）－ＣＮ；（１３）－ＮＲ^{10}ＣＯＯＲ^{15}；（１４）－ＳＲ^{15}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{15}；（１５）－ＳＲ^{15}Ｎ（Ｒ^{13}）$_{2}$であって、ここで、各Ｒ^{13}は、別個に、以下からなる群から選択される：Ｈおよび－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{15}、但し、－ＳＲ^{15}Ｎ（Ｒ^{13}）$_{2}$中のＲ^{15}は、－ＣＨ$_{2}$ではない；（１６）ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ；（１７）テトラゾール－５－イルチオ；（１８）置換テトラゾール－５－イルチオ；（１９）アルキニル；（２０）アルケニル；（２１）アルキル；（２２）置換アルキルであって、該置換アルキルは、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：ハロゲン、－ＯＲ^{10}および

－CO_2R^{10}；（２３）置換アルケニルであって、該置換アルケニルは、以下からなる群から別個に選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：ハロゲン、－OR^{10}および－CO_2R^{10}；

（Ｇ）ｍは、０、１または２である；

（Ｈ）ｔは、０、１または２である；

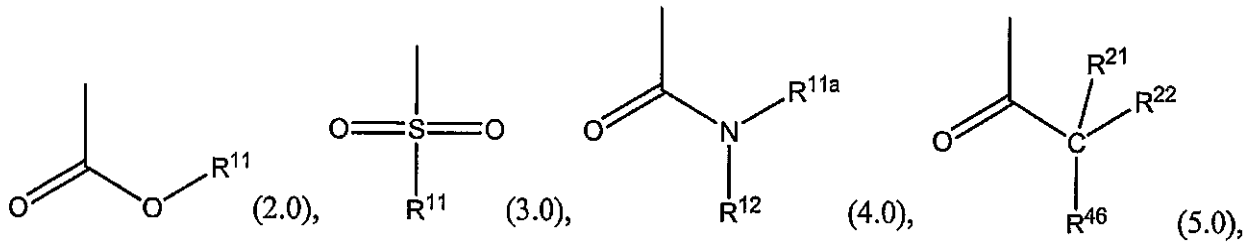
（Ｉ）R^5、R^6、R^7およびR^{7a}は、それぞれ別個に、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）－CF_3；（３）－COR^{10}；（４）アルキル；（５）非置換アリール；（６）置換アルキルであって、該置換アルキルは、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：－OR^{10}、－SR^{10}、－$S(O)_tR^{15}$、－$NR^{10}COOR^{15}$、－$N(R^{10})_2$、－NO_2、－$C(O)R^{10}$；－$OCOR^{10}$、－OCO_2R^{15}、CO_2R^{10}、およびOPO_3R^{10}；および（７）置換アリールであって、該置換アリールは、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換で置換されている：－OR^{10}、－SR^{10}、－$S(O)_tR^{15}$、－$NR^{10}COOR^{15}$、－$N(R^{10})_2$、－NO_2、－$C(O)R^{10}$；－$OCOR^{10}$、－OCO_2R^{15}、－CO_2R^{10}、およびOPO_3R^{10}；または

（Ｊ）R^5は、R^6と一緒になって、＝Ｏまたは＝Ｓを表わす；

（Ｋ）R^8は、以下からなる群から選択される：

【００３４】

【化８５】



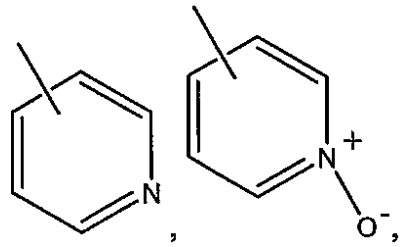
（Ｌ）R^{10}は、以下からなる群から選択される：Ｈ；アルキル；アリールおよびアリールアルキル；

（Ｍ）R^{11}は、以下から選択される：（１）アルキル；（２）置換アルキル；（３）非置換アリール；（４）置換アリール；（５）非置換シクロアルキル；（６）置換シクロアルキル；（７）非置換ヘテロアリール；（８）置換ヘテロアリール；（９）ヘテロシクロアルキル；および（１０）置換ヘテロシクロアルキル；ここで、該置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルR^{11}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）フルオロ；および（３）アルキル；そして、ここで、該置換アリールおよび置換ヘテロアリールR^{11}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）ハロゲン；および（３）アルキル；

（Ｎ）R^{11a}は、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）ＯＨ；（３）アルキル；（４）置換アルキル；（５）非置換アリール；（６）置換アリール；（７）非置換シクロアルキル；（８）置換シクロアルキル；（９）非置換ヘテロアリール；（１０）置換ヘテロアリール；（１１）ヘテロシクロアルキル；および（１２）置換ヘテロシクロアルキル；ここで、該置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルR^{11a}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）－ＣＮ；（３）－CF_3；（４）フルオロ；（５）アルキル；（６）シクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキル；（８）アリールアルキル；（９）ヘテロアリールアルキル；（１０）アルケニルおよび（１１）ヘテロアルケニル；そして、ここで、該置換アリールおよび置換ヘテロアリールR^{11a}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）－ＣＮ；（３）－CF_3；（４）ハロゲン；（５）アルキル；（６）シクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキル；（８）アリールアルキル；（９）ヘテロアリールアルキル；（１０

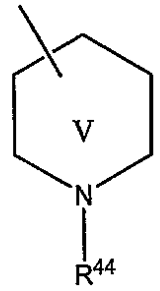
）アルケニルおよび（１１）ヘテロアルケニル；
（Ｏ）R^{12}は、以下からなる群から選択される：Ｈ、アルキル、ピペリジン環Ｖ、シクロアルキル、および－アルキル－（ピペリジン環Ｖ）；
（Ｐ）R^{15}は、以下からなる群から選択される：アルキルおよびアリール；
（Ｑ）R^{21}、R^{22}およびR^{46}は、別個に、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）アルキル；（３）非置換アリール；（４）置換アリールであって、該置換アリールは、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：アルキル、ハロゲン、CF_3またはＯＨ；（５）非置換シクロアルキル；（６）置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：アルキル、ハロゲン、CF_3またはＯＨ；（７）次式のヘテロアリール：

【００３５】
【化８６】



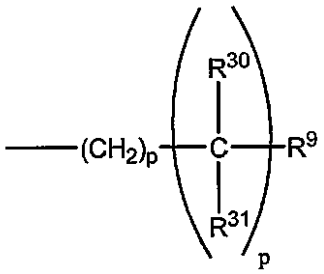
（８）ピペリジン環Ｖ：

【００３６】
【化８７】



ここで、R^{44}は、以下からなる群から選択される：（ａ）Ｈ、（ｂ）アルキル；（ｃ）アルキルカルボニル；（ｄ）アルキルオキシ　カルボニル；（ｅ）ハロアルキルおよび（ｆ）－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（R^{51}）；
（Ｒ）R^{51}は、以下からなる群から選択される：－Ｈおよびアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびｔ－ブチル）；
（Ｓ）Ｂは、以下の基である：

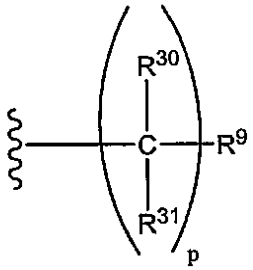
【００３７】
【化８８】



（Ｔ）該Ｂ基において：（１）該－（CH_2）$_p$－部分のｐは、０である；（２）

【００３８】

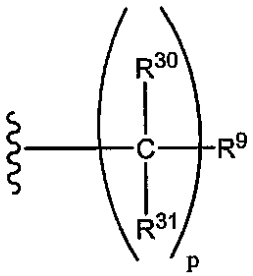
【化８９】



部分のｐは、１～３である；（３）ｐが

【００３９】

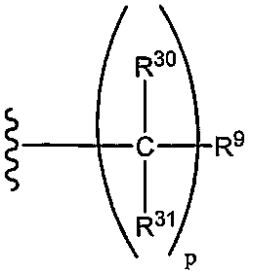
【化９０】



部分について１であるとき、Ｒ^{30}は、－ＯＨおよび－ＮＨ$_2$からなる群から選択され、そしてＲ^{31}は、アルキルである；（４）ｐが

【００４０】

【化９１】



部分について２または３であるとき、（１）１個の－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分について、Ｒ^{30}は、－ＯＨおよび－ＮＨ$_2$からなる群から選択され、そしてＲ^{31}は、アルキルである；そして（２）残りの－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分について、Ｒ^{30}およびＲ^{31}は、水素である；そして（５）Ｒ^{9}は、非置換ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるが、但し、該ヘテロアリール基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、Ｒ^{30}が－ＯＨまたは－ＮＨ$_2$であるとき、環窒素によって隣接－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分に結合されない。

【００４１】

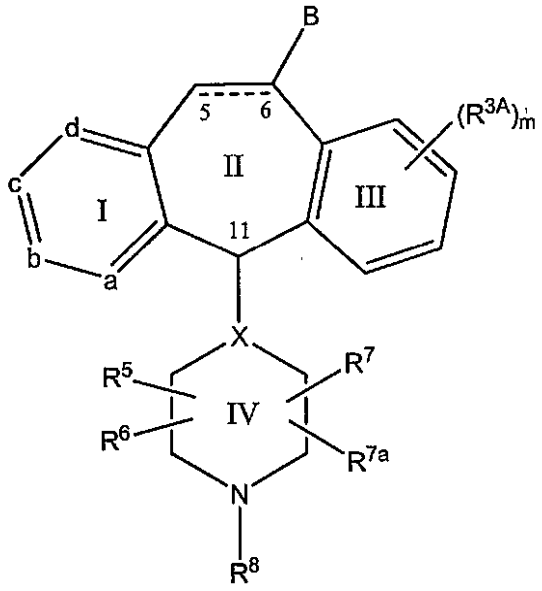
１実施形態では、（４）ａは、Ｎである；（５）ｂ、ｃおよびｄは、ＣＲ^{1}基であり、ここで、該Ｒ^{1}置換基の全ては、Ｈであるか、または１個のＲ^{1}置換基は、ハロであり、そして残りの２個のＲ^{1}置換基は、水素である；（６）ｍは、１であり、そしてＲ^{3A}は、ハロであるか、またはｍは、２であり、そして各Ｒ^{3A}は、同一または異なるハロ（例えば、ＢｒまたはＣｌ）である；そして（７）Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}およびＲ^{7a}は、Ｈである。

【００４２】

１実施形態では、前記ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物は、次式を有し得る：

【００４３】

【化９２】

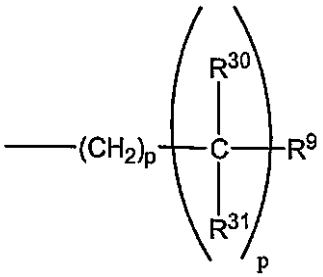


ここで：

（Ａ）Ｂは、以下の基である：

【００４４】

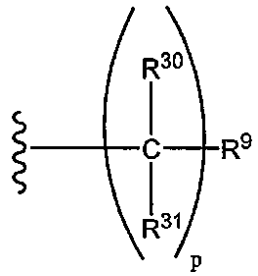
【化９３】



（Ｂ）該Ｂ基において：（１）該－（ＣＨ$_2$）$_p$－部分のｐは、０である；（２）

【００４５】

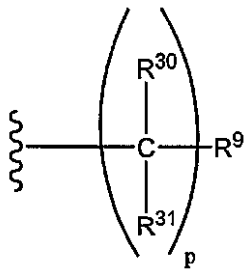
【化９４】



部分のｐは、１～３である；（３）ｐが

【００４６】

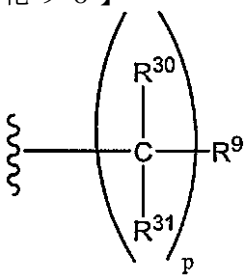
【化９５】



部分について１であるとき、Ｒ^{30}は、－ＯＨおよび－ＮＨ$_2$からなる群から選択され、そしてＲ^{31}は、アルキルである；（４）ｐが

【００４７】

【化９６】



部分について２または３であるとき、（１）１個の－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分について、Ｒ^{30}は、－ＯＨおよび－ＮＨ$_2$からなる群から選択され、そしてＲ^{31}は、アルキルである；そして（２）残りの－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分について、Ｒ^{30}およびＲ^{31}は、水素である；そして（ｅ）Ｒ^{9}は、非置換ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであるが、但し、該ヘテロアリール基が環内に窒素を含有するとき、該ヘテロアリール基は、Ｒ^{30}が－ＯＨまたは－ＮＨ$_2$であるとき、環窒素によって隣接－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分に結合されない；

（Ｃ）ａは、Ｎである；

（Ｄ）ｂ、ｃおよびｄは、ＣＲ^{1}基であり、ここで、該Ｒ^{1}置換基の全ては、Ｈであるか、または１個のＲ^{1}置換基は、ハロであり、そして残りの２個のＲ^{1}置換基は、水素である；

（Ｅ）ｍは、１であり、そしてＲ^{3A}は、ハロであるか、またはｍは、２であり、そして各Ｒ^{3A}は、同一または異なるハロである；

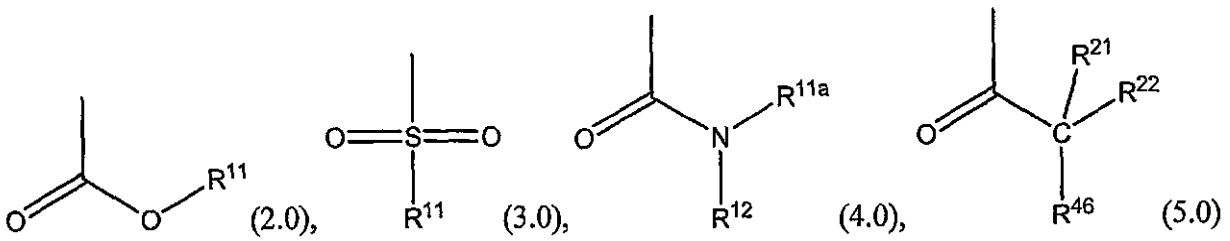
（Ｆ）Ｘは、ＮまたはＣＨである；

（Ｇ）Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}およびＲ^{7a}は、Ｈである；

（Ｈ）Ｒ^{8}は、以下からなる群から選択される：

【００４８】

【化９７】



（Ｉ）Ｒ^{11}は、以下から選択される：（１）アルキル；（２）置換アルキル；（３）非置換アリール；（４）置換アリール；（５）非置換シクロアルキル；（６）置換シクロアルキル；（７）非置換ヘテロアリール；（８）置換ヘテロアリール；（９）ヘテロシクロアルキル；および（１０）置換ヘテロシクロアルキル；ここで、該置換アルキル、置換

シクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルR^{11}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）フルオロ；および（３）アルキル；そして、ここで、該置換アリールおよび置換ヘテロアリールR^{11}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）ハロゲン；および（３）アルキル；

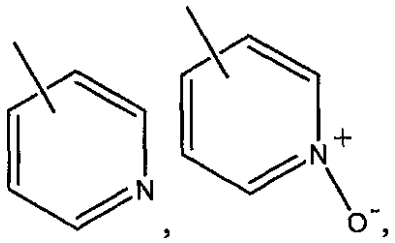
（Ｊ）R^{11a}は、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）ＯＨ；（３）アルキル；（４）置換アルキル；（５）非置換アリール；（６）置換アリール；（７）非置換シクロアルキル；（８）置換シクロアルキル；（９）非置換ヘテロアリール；（１０）置換ヘテロアリール；（１１）ヘテロシクロアルキル；および（１２）置換ヘテロシクロアルキル；ここで、該置換アルキル、置換シクロアルキルおよび置換ヘテロシクロアルキルR^{11a}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）－ＣＮ；（３）－CF_3；（４）フルオロ；（５）アルキル；（６）シクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキル；（８）アリールアルキル；（９）ヘテロアリールアルキル；（１０）アルケニルおよび（１１）ヘテロアルケニル；そして、ここで、該置換アリールおよび置換ヘテロアリールR^{11a}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されている：（１）－ＯＨ；（２）－ＣＮ；（３）－CF_3；（４）ハロゲン；（５）アルキル；（６）シクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキル；（８）アリールアルキル；（９）ヘテロアリールアルキル；（１０）アルケニルおよび（１１）ヘテロアルケニル；

（Ｋ）R^{12}は、以下からなる群から選択される：Ｈ、アルキル、ピペリジン環Ｖ、シクロアルキル、および－アルキル－（ピペリジン環Ｖ）；

（Ｌ）R^{21}、R^{22}およびR^{46}は、別個に、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）アルキル；（３）非置換アリール；（４）置換アリールであって、該置換アリールは、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換で置換されている：アルキル、ハロゲン、CF_3またはＯＨ；（５）非置換シクロアルキル；（６）置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換で置換されている：アルキル、ハロゲン、CF_3またはＯＨ；（７）次式のヘテロアリール：

【００４９】

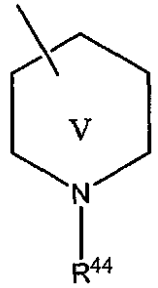
【化９８】



（８）ピペリジン環Ｖ：

【００５０】

【化９９】



ここで、R^{44}は、以下からなる群から選択される：（ａ）Ｈ、（ｂ）アルキル；（ｃ）アルキルカルボニル；（ｄ）アルキルオキシカルボニル；（ｅ）ハロアルキルおよび（ｆ

）－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ^{51}）；

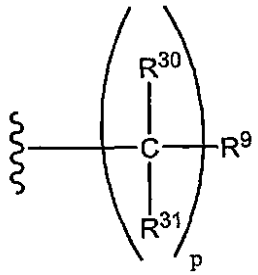
（Ｍ）Ｒ^{51}は、以下からなる群から選択される：Ｈおよびアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびｔ－ブチル）。

【００５１】

１実施形態では、（Ａ）前記Ｂ基において：（１）

【００５２】

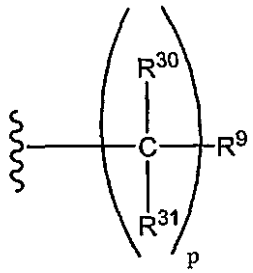
【化１００】



部分のｐは、０である；（２）

【００５３】

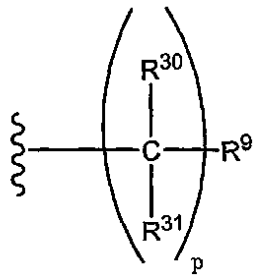
【化１０１】



部分のｐは、１～２である；（３）ｐが

【００５４】

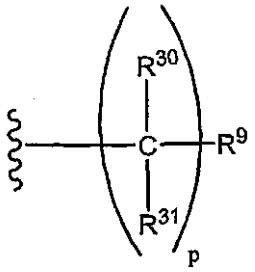
【化１０２】



部分について１であるとき、Ｒ^{30}は、－ＯＨおよび－ＮＨ$_2$からなる群から選択され、そしてＲ^{31}は、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキルである；（４）ｐが

【００５５】

【化１０３】



部分について２または３であるとき、（１）１個の－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分について、Ｒ

^{30}は、－ＯＨおよび－NH_2からなる群から選択され、そしてＲ^{31}は、C_1～C_2アルキルである；そして（２）残りの－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分について、Ｒ^{30}およびＲ^{31}は、水素である；そして（５）Ｒ^{9}は、イミダゾリルまたは置換イミダゾリルであるが、但し、該イミダゾリル基は、Ｒ^{30}が－ＯＨまたは－NH_2であるとき、環窒素によって隣接－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分に結合されない；

（Ｂ）Ｒ^{8}は、２．０である；

（Ｃ）Ｒ^{11}は、アルキルである；

（Ｄ）Ｘは、Ｎである；

（Ｅ）ｂ、ｃおよびｄは、ＣＲ^{1}基であり、ここで、該Ｒ^{1}置換基の全ては、Ｈである；

（Ｆ）ｍは、１であり、そしてＲ^{3A}は、ハロである；そして

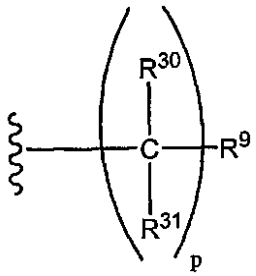
（Ｇ）Ｘは、Ｎである。

【００５６】

１実施形態では、前記Ｂ基において、（１）前記－（CH_2）$_p$－部分のｐは、０である；（２）

【００５７】

【化１０４】



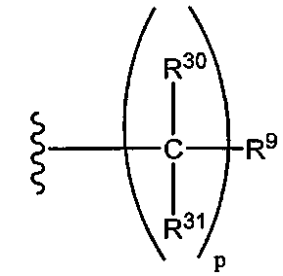
部分のｐは、１である；（３）Ｒ^{30}は、－ＯＨおよび－NH_2からなる群から選択され、そしてＲ^{31}は、C_1～C_2アルキルである；そして（４）Ｒ^{9}は、置換イミダゾリルであり、ここで、該置換基は、アルキル基であるが、但し、該イミダゾリル基は、環窒素によって隣接－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分に結合されない。

【００５８】

別の実施形態では、（Ａ）前記Ｂ基において：（１）前記－（CH_2）$_p$部分のｐは、０である；（２）

【００５９】

【化１０５】



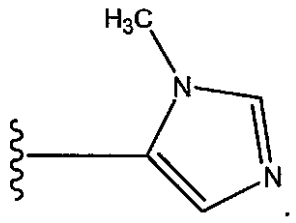
部分のｐは、１である；（３）Ｒ^{30}は、－ＯＨであり、そしてＲ^{31}は、メチルである；そして（４）Ｒ^{9}は、置換イミダゾリルであり、ここで、該置換基は、メチル基であるが、但し、該イミダゾリル基は、環窒素によって隣接－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分に結合されない；そして（Ｂ）Ｒ^{3A}は、Ｃｌである；そして（Ｃ）Ｒ^{11}は、アルキルである。

【００６０】

Ｒ^{9}は、

【００６１】

【化１０６】



であり得る。

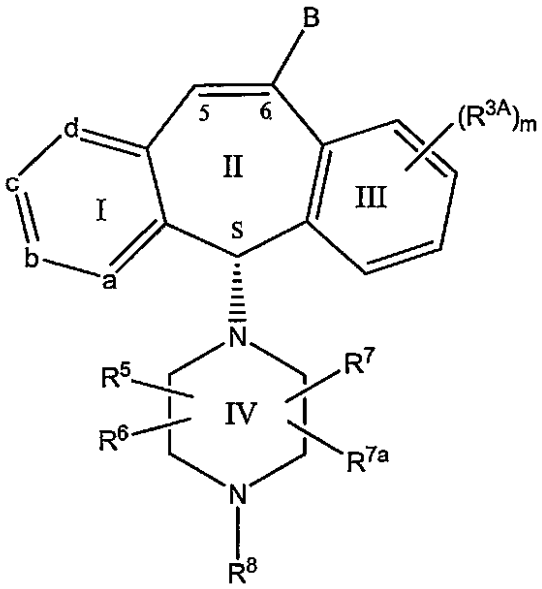
【００６２】

Ｒ^{11}は、ｔ－ブチルであり得る

１実施形態では、前記ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物は、次式を有し得る：

【００６３】

【化１０７】



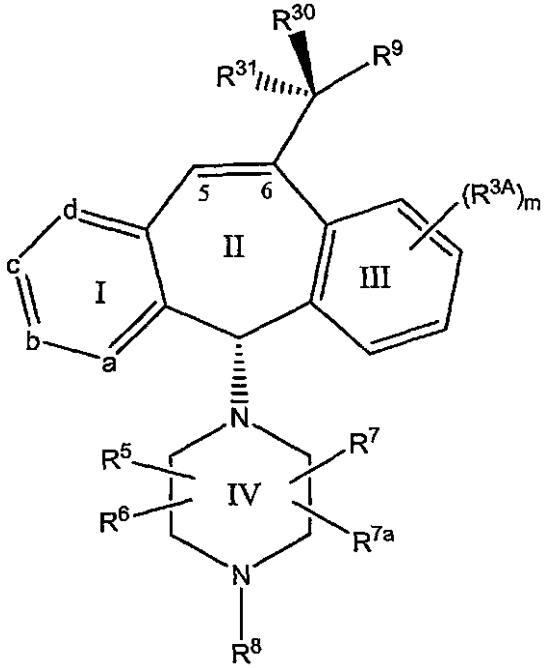
ここで、全ての置換基は、上で定義したとおりであり得る。

【００６４】

１実施形態では、前記ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物は、次式を有し得る：

【００６５】

【化１０８】



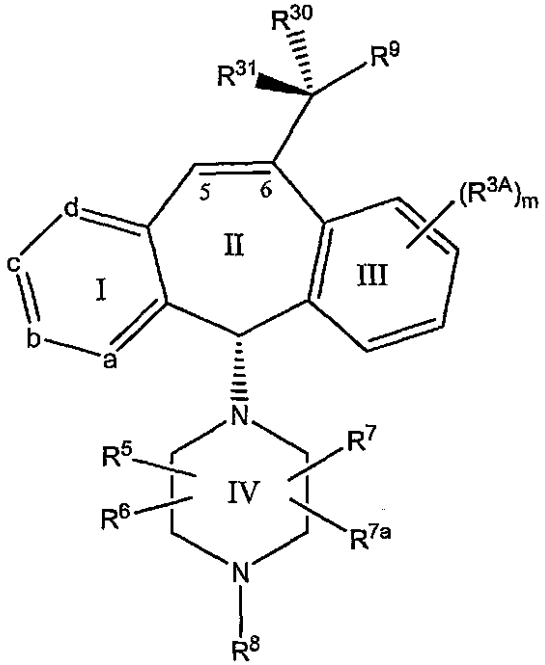
ここで、全ての置換基は、上で定義したとおりであり得る。

【００６６】

１実施形態では、前記ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物は、次式を有し得る：

【００６７】

【化１０９】



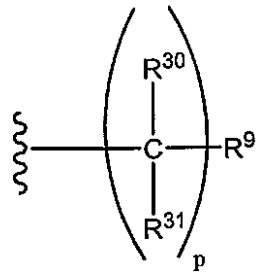
ここで、全ての置換基は、上で定義したとおりであり得る。

【００６８】

１実施形態では、（Ａ）前記Ｂ基において：（１）前記－（ＣＨ$_2$）$_p$－部分のｐは、０である；（２）

【００６９】

【化１１０】



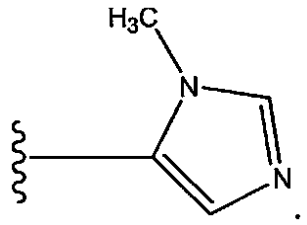
部分のｐは、１である；（３）Ｒ^{30}は、－ＯＨであり、そしてＲ^{31}は、メチルである；そして（４）Ｒ^{9}は、置換イミダゾリルであり、ここで、該置換基は、メチル基であるが、但し、該イミダゾリル基は、環窒素によって隣接－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分に結合されない；そして（Ｂ）Ｒ^{3A}は、Ｃｌである；そして（Ｃ）Ｒ^{11}は、アルキルである。

【００７０】

Ｒ^{9}は、

【００７１】

【化１１１】



であり得る。

【００７２】

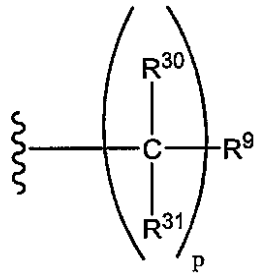
Ｒ^{11}は、ｔ－ブチルであり得る。

【００７３】

１実施形態では、（Ａ）前記Ｂ基において：（１）前記－（ＣＨ$_2$）$_p$－部分のｐは、０である；（２）

【００７４】

【化１１２】



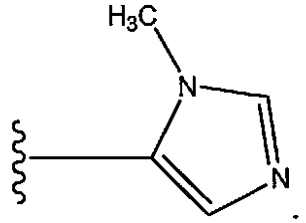
部分のｐは、１である；（３）Ｒ^{30}は、－ＯＨであり、そしてＲ^{31}は、メチルである；そして（４）Ｒ^{9}は、置換イミダゾリルであり、ここで、該置換基は、メチル基であるが、但し、該イミダゾリル基は、環窒素によって隣接－ＣＲ^{30}Ｒ^{31}－部分に結合されない；そして（Ｂ）Ｒ^{3A}は、Ｃｌである；そして（Ｃ）Ｒ^{11}は、アルキルである。

【００７５】

Ｒ^{9}は、

【００７６】

【化１１３】



であり得る。

【００７７】

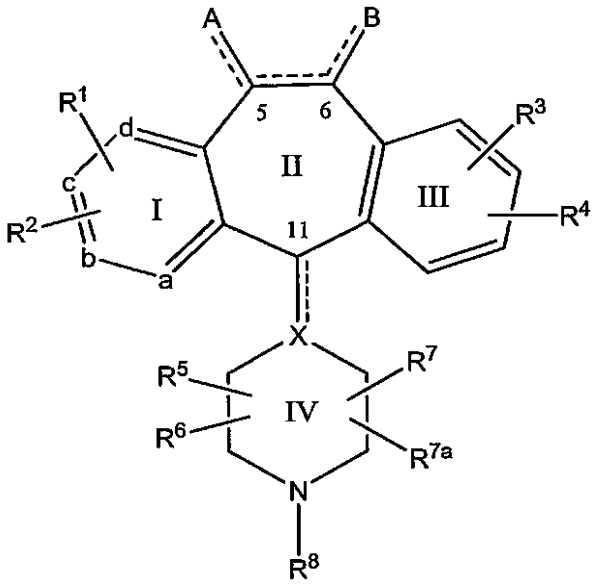
Ｒ^{11}は、ｔ－ブチルであり得る。

【００７８】

別の局面では、本発明は、治療有効量で、次式のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物、またはそれらの立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態を投与することにより、シヌクレイノパチー被験体を治療する方法を提供する：

【００７９】

【化１１４】



ここで：

ａ、ｂ、ｃおよびｄの１個は、ＮまたはＮ$^{+}$Ｏ$^{-}$を表わし、そして残りのａ、ｂ、ｃおよびｄ基は、炭素を表わし、ここで、各炭素は、該炭素に結合したＲ^{1}またはＲ^{2}基を有する；または

ａ、ｂ、ｃおよびｄの各々は、炭素であり、ここで、各炭素は、該炭素に結合したＲ^{1}またはＲ^{2}基を有する；

点線（－－－）は、任意の結合を表わす；

Ｘは、該任意の結合が存在しないとき、ＮまたはＣＨを表わし、また、該任意の結合が存在するとき、Ｃを表わす；

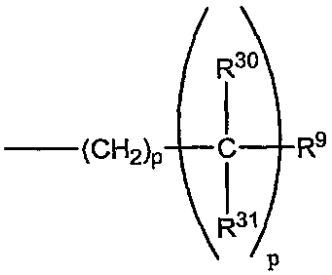
炭素原子５と炭素原子６との間で任意の結合が存在しているとき、１個のＡ置換基だけが炭素原子５に結合しており、１個のＢ置換基だけが炭素原子６に結合しており、そしてＡまたはＢは、Ｈ以外のものである；

炭素原子５と炭素原子６との間で任意の結合が存在しないとき、２個のＡ置換基が炭素原子５に結合しており、そして２個のＢ置換基が炭素原子６に結合しており、ここで、各ＡおよびＢ置換基は、別個に、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）－Ｒ^{9}；（３）－Ｒ^{9}－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{9}；（４）－Ｒ^{9}－ＣＯ$_{2}$－Ｒ$^{9\,a}$；（５）－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｒ$^{2\,6}$；（６）－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{9}）$_{2}$であって、ここで、各Ｒ^{9}は、同一または異なる；（７）－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{9}；（８）－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_{2}$－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ$_{2}$；（

９）－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{26}；（１０）－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｒ^9）－Ｏ－Ｒ^{9a}；（１１）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＣＨ（Ｒ^9）$_2$であって、ここで、各Ｒ^{9}は、同一または異なる；（１２）－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）Ｒ^9；（１３）－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{27a}；（１４）－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^9）$_2$であって、ここで、各Ｒ^{9}は、同一または異なる；（１５）－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ^9）；（１６）－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{26}）$_2$であって、ここで、各Ｒ^{26}は、同一または異なる；（１７）－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｎ（Ｒ^9）－Ｒ^{9a}；（１８）－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｎ（Ｒ^{26}）$_2$であって、ここで、Ｒ^{26}は、同一または異なる；（１９）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^5；（２０）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨＣ（Ｏ）$_2$Ｒ^{50}；（２１）－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｎ（Ｃ（Ｏ）Ｒ^{27a}）$_2$であって、ここで、各Ｒ^{27a}は、同一または異なる；（２２）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ^{51}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{27}、またはＲ^{51}およびＲ^{27}は、それらが結合する原子と一緒になって、５員または６員ヘテロシクロアルキル環を形成するが、但し、Ｒ^{51}およびＲ^{27}が環を形成するとき、Ｒ^{51}は、Ｈではない；（２３）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ^{51}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{27}、またはＲ^{51}およびＲ^{27}は、それらが結合する原子と一緒になって、５員または６員を含むヘテロシクロアルキル環を形成するが、但し、Ｒ^{51}およびＲ^{27}が環を形成するとき、Ｒ^{51}は、Ｈではない；（２４）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＲ^{51}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{27a}）$_2$であって、ここで、各Ｒ^{27a}は、同一または異なる；（２５）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{51}）$_2$であって、ここで、各Ｒ^{51}は、同一または異なる；（２６）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＨＣＯ$_2$Ｒ^{50}；（２７）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＮＣ（Ｏ）ＮＨＲ^{51}；（２８）－（ＣＨ$_2$）$_p$ＣＯ$_2$Ｒ^{51}；（２９）－ＮＨＲ^9；（３０）

【００８０】

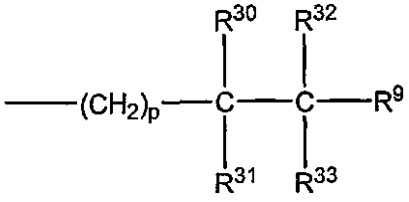
【化１１５】



ここで、Ｒ^{30}およびＲ^{31}は、同一または異なる；（３１）

【００８１】

【化１１６】



ここで、Ｒ^{30}、Ｒ^{31}、Ｒ^{32}およびＲ^{33}は、同一または異なる：（３２）－アルケニル－ＣＯ$_2$Ｒ^{9a}；（３３）－アルケニル－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{9a}；（３４）－アルケニル－ＣＯ$_2$Ｒ^{51}；（３５）－アルケニル－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{27a}；（３６）（ＣＨ$_2$）$_p$－アルケニル－ＣＯ$_2$－Ｒ^{51}；（３７）－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ＝ＮＯＲ^{51}；および（３８）－（ＣＨ$_2$）$_p$－フタルイミド；

ｐは、０、１、２、３または４である；

各Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、別個に、以下からなる群から選択される：Ｈ、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＯＲ^{10}、ＣＯＲ^{10}、－ＳＲ^{10}、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^{15}であって、ここで、ｔは、０、１または２である、－Ｎ（Ｒ^{10}）$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{10}、－ＣＯ$_2$Ｒ^{10}、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{15}、－ＣＮ、－ＮＲ^{10}ＣＯＯＲ^{15}、－ＳＲ^{15}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{15}、－ＳＲ^{15}Ｎ（Ｒ^{13}）$_2$であるが、但し、－ＳＲ^{15}Ｎ（Ｒ^{13}）$_2$中のＲ^{15}

は、－CH_2ではなく、ここで、各R^{13}は、別個に、Hおよび－C（O）OR^{15}から選択される、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ、テトラゾール－５－イルチオ、または置換テトラゾール－５－イルチオ、アルキニル、アルケニルまたはアルキルであって、該アルキルまたはアルケニル基は、必要に応じて、ハロゲン、－OR^{10}または－CO_2R^{10}で置換されている；

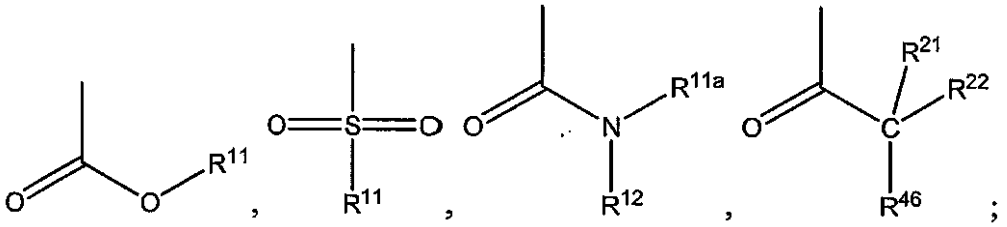
R^3およびR^4は、同一または異なり、それぞれ別個に、H、あるいはR^1およびR^2の置換基のいずれかを表わす；

R^5、R^6、R^7およびR^{7a}は、それぞれ別個に、H、－CF_3、－COR^{10}、アルキルまたはアリールを表わし、該アルキルまたはアリールは、必要に応じて、－OR^{10}、－SR^{10}、－S（O）$_tR^{15}$、－$NR^{10}COOR^{15}$、－N（R^{10}）$_2$、－NO_2、－C（O）R^{10}、－$OCOR^{10}$、－OCO_2R^{15}、－CO_2R^{10}、OPO_3R^{10}で置換されているか、またはR^5は、R^6と組み合わされて、＝Oまたは＝Sを表わす；

R^8は、以下からなる群から選択される：

【００８２】

【化１１７】

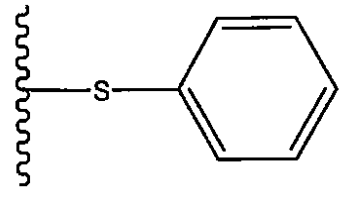


；

R^9は、以下からなる群から選択される：（１）ヘテロアリール；（２）置換ヘテロアリール；（３）アリールアルコキシ；（４）置換アリールアルコキシ；（５）ヘテロシクロアルキル；（６）置換ヘテロシクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキルアルキル；（８）置換ヘテロシクロアルキルアルキル；（９）ヘテロアリールアルキル；（１０）置換ヘテロアリールアルキル；（１１）ヘテロアリールアルケニル；（１２）置換ヘテロアリールアルケニル；（１３）ヘテロアリールアルキニル；（１４）置換ヘテロアリールアルキニル；（１５）アリールアルキル；（１６）置換アリールアルキル；（１７）アルケニル、および（１８）置換アルケニル；ここで、該置換R^9基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換で置換されている：（１）－OH；（２）CO_2R^{14}；（３）CH_2OR^{14}、（４）ハロゲン；（５）アルキル；（６）アミノ；（７）トリチル；（８）ヘテロシクロアルキル；（９）シクロアルキル；（１０）アリールアルキル；（１１）ヘテロアリール；（１２）ヘテロアリールアルキルおよび（１３）

【００８３】

【化１１８】



；

ここで、R^{14}は、別個に、以下からなる群から選択される：H；アルキル；アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル；

R^{9a}は、以下からなる群から選択される：アルキルおよびアリールアルキル；

R^{10}は、以下からなる群から選択される：H；アルキル；アリールおよびアリールアルキル；

R^{11}は、以下からなる群から選択される：（１）アルキル；（２）置換アルキル；（３）アリール；（４）置換アリール；（５）シクロアルキル；（６）置換シクロアルキル

；（７）ヘテロアリール；（８）置換ヘテロアリール；（９）ヘテロシクロアルキル；および（１０）置換ヘテロシクロアルキル；ここで、該置換R^{11}基は、以下からなる群から選択される１個、２個または３個の置換基を有する：（１）－ＯＨ；（２）ハロゲンおよび（３）アルキル；

R^{11a}は、以下からなる群から選択される：（１）Ｈ；（２）ＯＨ；（３）アルキル；（４）置換アルキル；（５）アリール；（６）置換アリール；（７）シクロアルキル；（８）置換シクロアルキル；（９）ヘテロアリール；（１０）置換ヘテロアリール；（１１）ヘテロシクロアルキル；および（１２）置換ヘテロシクロアルキル；ここで、該置換R^{11a}基は、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換基を有する：（１）－ＯＨ；（２）－ＣＮ；（３）－CF_3；（４）ハロゲン；（５）アルキル；（６）シクロアルキル；（７）ヘテロシクロアルキル、（８）アリールアルキル；（９）ヘテロアリールアルキル；（１０）アルケニルおよび（１１）ヘテロアルケニル；

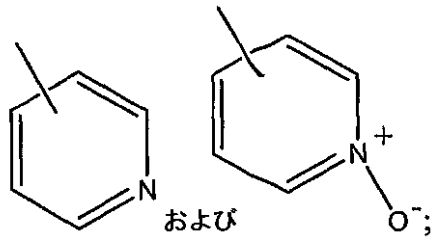
R^{12}は、以下からなる群から選択される：Ｈおよびアルキル；

R^{15}は、以下からなる群から選択される：アルキルおよびアリール；

R^{21}、R^{22}およびR^{46}は、別個に、以下からなる群から選択される：（１）－Ｈ；（２）アルキル；（３）アリール；（４）置換アリールであって、該置換アリールは、必要に応じて、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換で置換されている：アルキル、ハロゲン、CF_3およびＯＨ；（５）シクロアルキル；（６）置換シクロアルキルであって、該置換シクロアルキルは、必要に応じて、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上の置換で置換されている：アルキル、ハロゲン、CF_3およびＯＨ；（７）次式のヘテロアリール：

【００８４】

【化１１９】

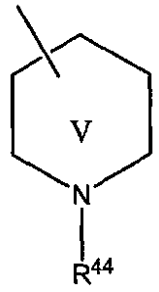


および；

および（８）次式のヘテロシクロアルキル：

【００８５】

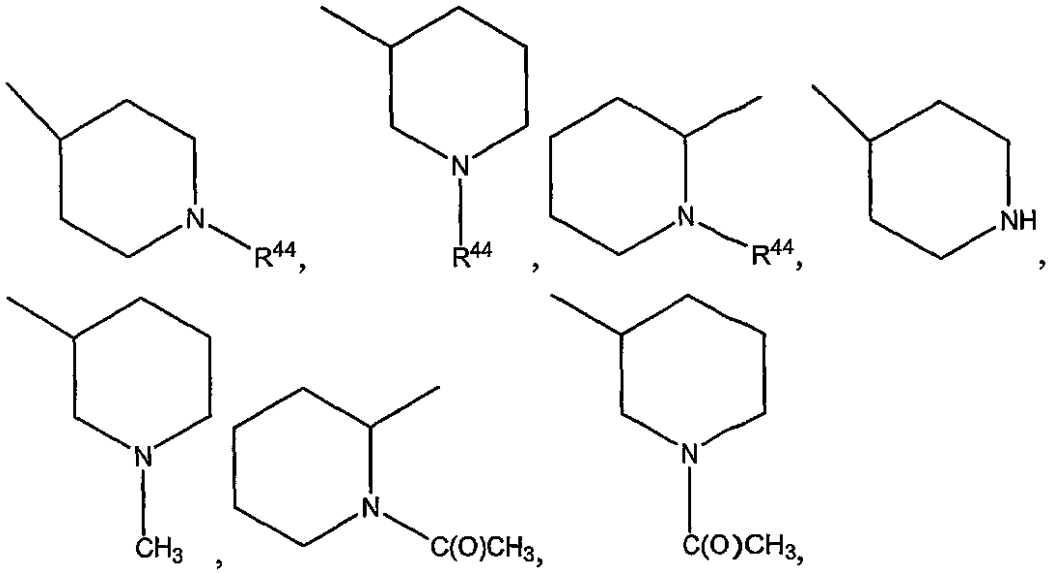
【化１２０】



ここで、R^{44}は、以下からなる群から選択される：（１）－Ｈ；（２）アルキル；（３）アルキルカルボニル；（４）アルキルオキシカルボニル；（５）ハロアルキルおよび（６）－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（R^{51}）；R^{21}、R^{22}またはR^{46}が上式のヘテロシクロアルキルであるとき、環Ｖは、以下からなる群から選択される：

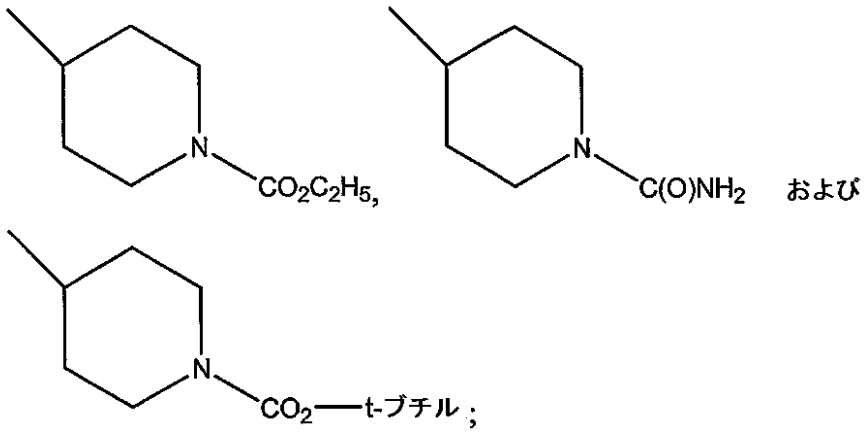
【００８６】

【化１２１】



【００８７】

【化１２２】



R^{26}は、以下からなる群から選択される：（１）－Ｈ；（２）アルキル；（３）アルコキシル；（４）－CH_2－ＣＮ；（５）R^9；（６）－CH_2CO_2H；（７）－Ｃ（Ｏ）アルキルおよび（８）CH_2CO_2アルキル；

R^{27}は、以下からなる群から選択される：（１）－Ｈ；（２）－ＯＨ；（３）アルキルおよび（４）アルコキシ；

R^{27a}は、以下からなる群から選択される：（１）アルキルおよび（２）アルコキシ；

R^{30}～R^{33}は、別個に、以下からなる群から選択される：（１）－Ｈ；（２）－ＯＨ；（３）＝Ｏ；（４）アルキル；（５）アリールおよび（６）アリールアルキル；

R^{50}は、以下からなる群から選択される：（１）アルキル；（２）ヘテロアリール；（３）置換ヘテロアリールおよび（４）アミノ；ここで、該置換されるR^{50}基上の該置換基は、別個に、以下からなる群から選択される：アルキル；ハロゲン；および－ＯＨ；

R^{50a}は、以下からなる群から選択される：（１）ヘテロアリール；（２）置換ヘテロアリールおよび（３）アミノ；

R^{51}は、以下からなる群から選択される：－Ｈおよびアルキル。

【００８８】

１実施形態では、前記化合物は、図６で示された構造のいずれかを有し得る。別の実施形態では、前記化合物は、図７で示された構造のいずれかを有し得る。

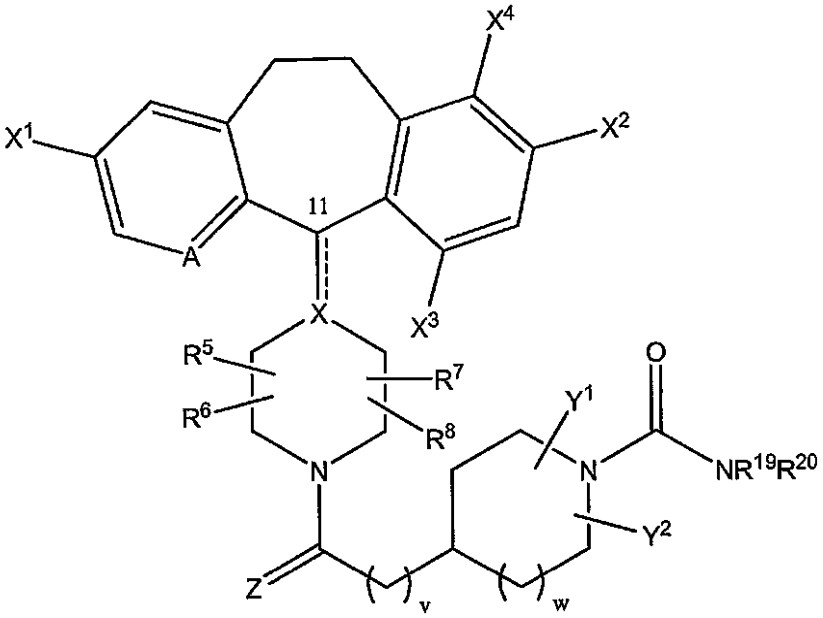
【００８９】

別の局面では、本発明は、治療有効量で、次式のファルネシルトランスフェラーゼイン

ヒビター化合物、あるいはそれらの立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態を投与することにより、シヌクレイノパチー被験体を治療する方法を提供する：

【００９０】

【化１２３】



ここで：

Ａは、ＮまたはＮ－オキシドを表わす；

Ｘは、Ｎ、ＣＨまたはＣを表わし、その結果、ＸがＮまたはＣＨであるとき、実線で表わされるように、炭素原子１１への単結合が存在する；またはＸがＣであるとき、実線および点線で表わされるように、炭素原子１１への二重結合が存在する；

X^1およびX^2は、別個に、ブロモまたはクロロから選択され、そしてX^3およびX^4は、別個に、水素、ブロモまたはクロロから選択されるが、但し、X^3およびX^4の少なくとも１個は、水素である；

Y^1およびY^2は、別個に、水素またはアルキルから選択される；

Ｚは、＝Ｏまたは＝Ｓである；

R^5、R^6、R^7およびR^8は、それぞれ別個に、水素、－CF_3、－COR^{10}、アルキルまたはアリールを表わし、さらに、ここで、R^5は、R^6と組み合わせれ得、＝Ｏまたは＝Ｓを表わすか、および／またはR^7は、R^8と組み合わせれ得、＝Ｏまたは＝Ｓを表わす；

R^{10}、R^{19}およびR^{20}は、別個に、水素、アルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルを表わすが、但し、R^{19}およびR^{20}は、両方共に水素ではない；

ｖは、０、１、２または３である；そして

ｗは、０または１である。

【００９１】

１実施形態では、炭素原子１１において単結合が存在し得、Ｘは、ＣＨであり、Ｚは、＝Ｏであり、そしてR^5、R^6、R^7およびR^8は、水素である。１実施形態では、X^1は、ブロモであり、X^2は、クロロであり、X^3は、ブロモであり、そしてX^4は、水素である。１実施形態では、Ｚは、＝Ｏである；ｖは、１であり、ｗは、１であり、そしてY^1およびY^2は、水素である。１実施形態では、R^{19}およびR^{20}は、別個に、水素、アリールおよびヘテロシクロアルキルから選択されるが、但し、R^{19}およびR^{20}は、両方共に水素になることはない。１実施形態では、前記アリール基は、アルコキシで置換されている；そして前記ヘテロシクロアルキル基は、－$COOR^{10}$で置換されており

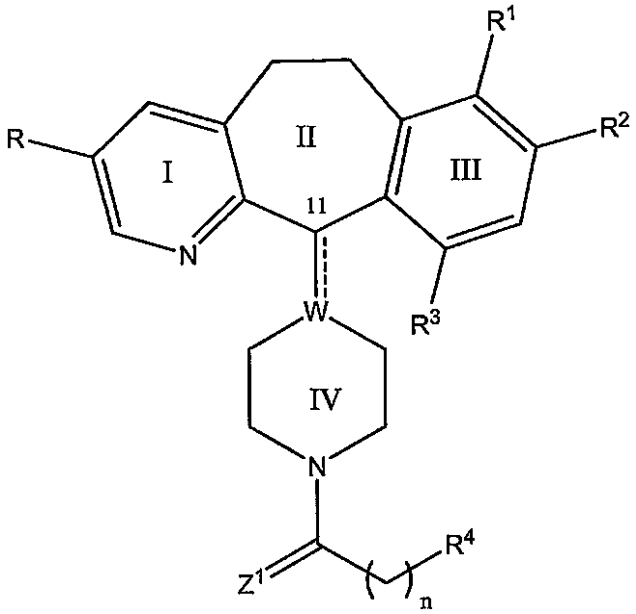
、ここで、R^{10}は、水素またはアルキルである。１実施形態では、炭素原子１１において単結合が存在し、Ｘは、ＣＨであり、Ｚは、＝Ｏであり、R^5、R^6、R^7およびR^8は、水素であり、X^1は、ブロモであり、X^2は、クロロであり、X^3は、ブロモであり、そしてX^4は、水素であり、ｖは、１であり、ｗは、１であり、そしてY^1およびY^2は、水素であり、R^{19}およびR^{20}は、別個に、水素、アリールおよびヘテロシクロアルキルから選択される；ここで、該アリール基は、アルコキシで置換されている；そして該ヘテロシクロアルキル基は、－ＣＯＯR^{10}で置換されており、ここで、R^{10}は、水素またはアルキルであるは、但し、R^{19}およびR^{20}は、両方共に水素ではない。１実施形態では、前記化合物は、図８で示された化合物のいずれかであり得る。別の実施形態では、前記化合物は、図９で示された化合物のいずれかであり得る。１実施形態では、炭素原子１１において単結合が存在し、Ｘは、ＣＨであり、Ｚは、＝Ｏであり、そしてR^5、R^6、R^7およびR^8は、水素である。１実施形態では、X^1は、ブロモ、X^2は、クロロであり、X^3は、ブロモであり、そしてX^4は、水素である。１実施形態では、Ｚは、＝Ｏである；ｖは、１であり、ｗは、１であり、そしてY^1およびY^2は、水素である。１実施形態では、R^{19}およびR^{20}は、別個に、水素、アルキル、アリールおよびヘテロシクロアルキルから選択されるが、但し、R^{19}およびR^{20}は、両方共に水素ではない。１実施形態では、前記アルキル基は、－ＯR^{10}、アルコキシ、－ＯＣＯR^{10}、－ＣＯＮR^{10} R^{12}または－ＣＯＯR^{10}で置換されており、ここで、R^{10}およびR^{12}は、別個に、水素、アルキルまたはアルコキシから選択される；前記アリール基は、アルコキシで置換されている；そして前記ヘテロシクロアルキル基は、－ＣＯＯR^{10}で置換されており、ここで、R^{10}は、水素またはアルキルである。１実施形態では、炭素原子１１において単結合が存在し、Ｘは、ＣＨであり、Ｚは、＝Ｏであり、R^5、R^6、R^7およびR^8は、水素であり、X^1は、ブロモであり、X^2は、クロロであり、X^3は、ブロモであり、そしてX^4は、水素であり、ｖは、１であり、ｗは、１であり、そしてY^1およびY^2は、水素であり、R^{19}およびR^{20}は、別個に、水素、アルキル、アリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、該アルキル基は、－ＯR^{10}、アルコキシ、－ＯＣＯR^{10}、－ＣＯＮR^{10} R^{12}または－ＣＯＯR^{10}で置換されており、ここで、R^{10}およびR^{12}は、別個に、水素、アルキルまたはアルコキシから選択される；該アリール基は、アルコキシで置換されている；該ヘテロシクロアルキル基は、－ＣＯＯR^{10}で置換されており、ここで、R^{10}は、水素またはアルキルであるが、但し、R^{19}およびR^{20}が、両方共に水素ではない。

【００９２】

別の局面では、本発明は、治療有効量で、次式のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物、またはそれらの立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態を投与することにより、シヌクレイノパチー被験体を治療する方法を提供する：

【００９３】

【化１２４】



ここで：

ＲおよびＲ^{2}は、別個に、ハロから選択される；

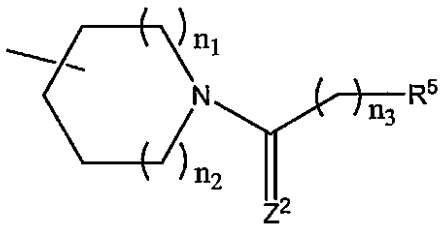
Ｒ^{1}およびＲ^{3}は、別個に、以下からなる群から選択される：Ｈおよびハロであるが、但し、Ｒ^{1}およびＲ^{3}の少なくとも１個は、Ｈである；

Ｗは、Ｃ－１１位置で二重結合が存在するとき、Ｎ、ＣＨまたはＣである；

Ｒ^{4}は、

【００９４】

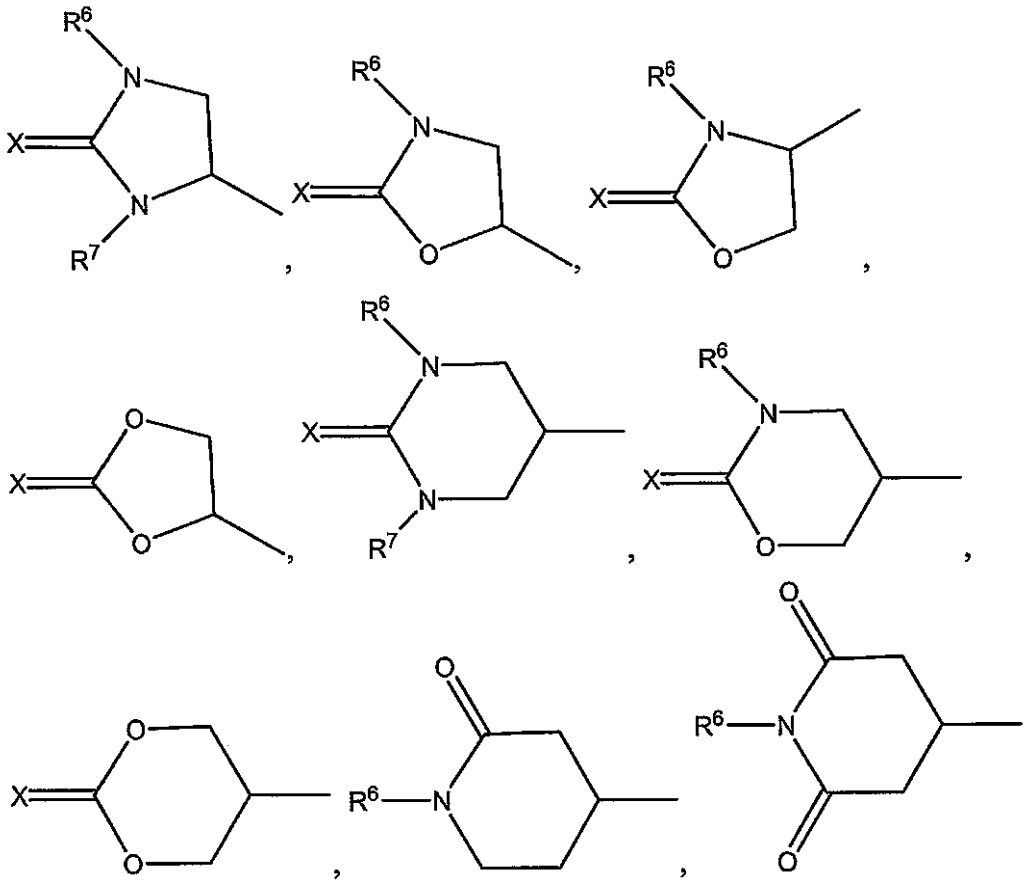
【化１２５】



またはＲ^{5}である；Ｒ^{5}は、

【００９５】

【化１２６】



である；

R^6およびR^7は、別個に、以下からなる群から選択される：H、アルキル、置換アルキル、アシル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール；

Xは、＝Oまたは＝Sである；

Z^1およびZ^2は、別個に、＝Oまたは＝Sである；

nおよびn_3は、別個に、０、１または２である；そして

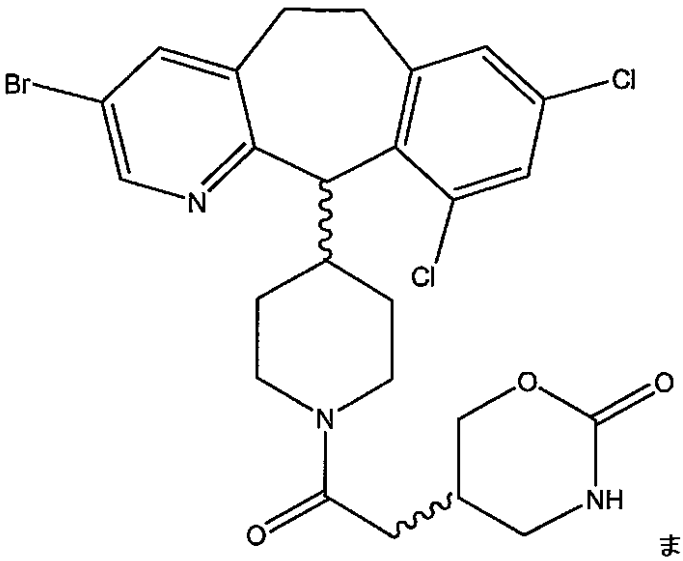
n_1およびn_2は、別個に、０または１である。

【００９６】

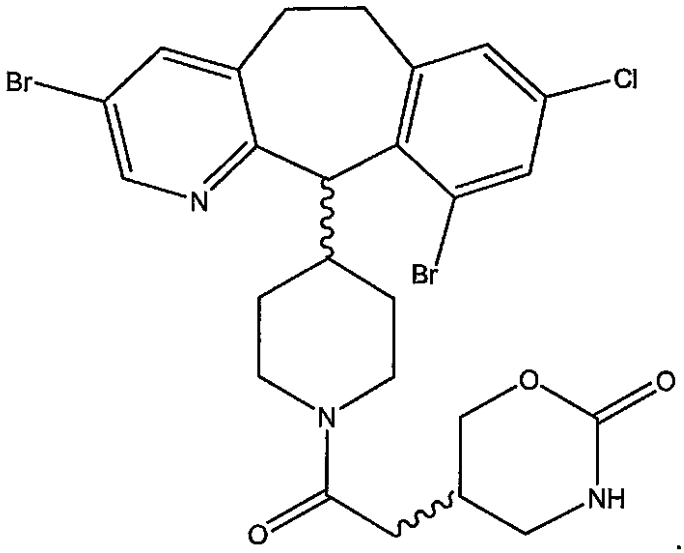
１実施形態では、Xは、＝Oであり、そしてR^6およびR^7は、それぞれ、水素である。１実施形態では、nは、１であり、そしてn_3は、０または１である。１実施形態では、Rは、ブロモであり、そしてR^2は、クロロまたはブロモである。１実施形態では、Rは、ブロモであり、そしてR^2は、クロロまたはブロモであり、R^1は、Hであり、そしてR^3は、クロロまたはブロモである。１実施形態では、Rは、ブロモであり、R^2は、クロロまたはブロモであり、R^3は、Hであり、そしてR^1は、クロロまたはブロモである。１実施形態では、前記化合物は、以下のいずれか１つであり得る：

【００９７】

【化１２７】



または

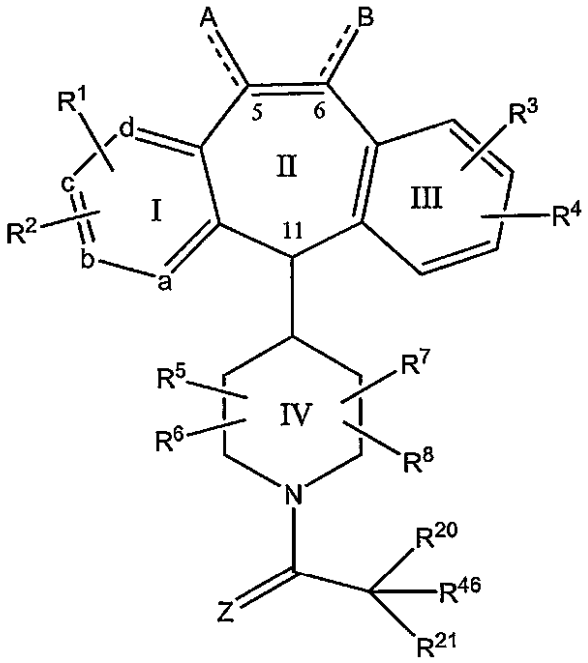


.

別の局面では、本発明は、治療有効量で、次式のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物、あるいはそれらの立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態を投与することにより、シヌクレイノパチー被験体を治療する方法を提供する：

【００９８】

【化１２８】



ここで：

ａは、Ｎを表わし、そして残りのｂ、ｃおよびｄ基は、ＣＲ[1]またはＣＲ[2]を表わす；

Ｒ[1]は、Ｈまたはハロから選択される；

Ｒ[2]は、ＮＯ２、Ｂｒ、ＣｌまたはＩから選択される；

Ｒ[3]は、Ｃｌである；

Ｒ[4]は、Ｈまたはハロである；

Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]およびＲ[8]は、Ｈである；

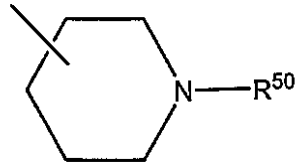
炭素原子５と６との間の点線は、任意の二重結合を表わし、その結果、二重結合が存在するとき、ＡおよびＢは、別個に、Ｈを表わし、そして炭素原子５と６の間で二重結合が存在しないとき、ＡおよびＢは、それぞれ別個に、H_2を表わす；

Ｒ[20]およびＲ[21]は、別個に、Ｈまたはアルキルから選択される；

Ｒ[46]は、以下から選択される：ピリジル、ピリジルＮ－オキシドまたはピペリジン環Ｖ：

【００９９】

【化１２９】



ここで、Ｒ[50]は、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ[10]）を表わし、ここで、Ｒ[10]は、Ｈまたはアルキルである；そして

Ｚは、Ｏを表わす。

【０１００】

１実施形態では、Ｒ[1]は、Ｈである。１実施形態では、Ｒ[2]は、Ｂｒ、ＣｌまたはＩから選択される。１実施形態では、Ｒ[2]は、前記Ｃ－３位置において、Ｂｒである。１実施形態では、Ｒ[2]は、前記Ｃ－３位置において、Ｂｒであり、そしてＲ[3]は、前記Ｃ－８位置にある。１実施形態では、Ｒ[20]およびＲ[21]の両方は、水素であるか、またはＲ[20]およびＲ[21]の両方は、アルキルである。１実施形態では、Ｒ[20]およびＲ[21]の両方は、水素である。１実施形態では、Ｒ[46]は、３－ピリジル、４－ピリジル、３－ピリジル

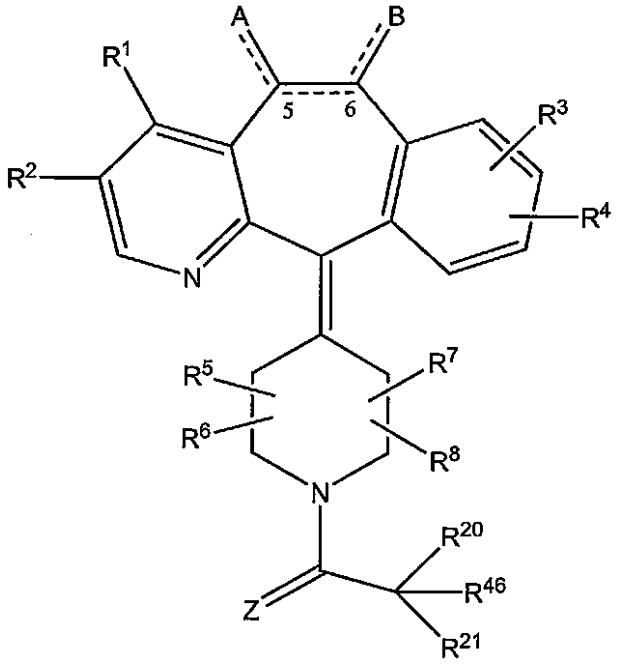
Ｎ－オキシド、４－ピリジルＮ－オキシド、４－Ｎ－メチルピペリジニル、３－Ｎ－メチルピペリジニル、４－Ｎ－アセチルピペリジニルまたは３－Ｎ－アセチルピペリジニルである。１実施形態では、Ｒ^{46}は、３－ピリジル、４－ピリジル、３－ピリジルＮ－オキシドまたは４－ピリジルＮ－オキシドである。１実施形態では、Ｒ^{46}は、４－ピリジルまたは４－ピリジルＮ－オキシドである。１実施形態では、前記化合物は、図１０で示された化合物のいずれかであり得る。別の実施形態では、前記化合物は、図１１で示された化合物のいずれかであり得る。

【０１０１】

１実施形態では、前記化合物は、次式の化合物である：

【０１０２】

【化１３０】



ここで：

Ｒ^{1}は、Ｈまたはハロから選択される；

Ｒ^{2}は、－ＣＨ$_3$、ＢｒまたはＩから選択される；

Ｒ^{3}は、Ｃｌである；

Ｒ^{4}は、Ｈまたはハロである；

Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、Ｈである；

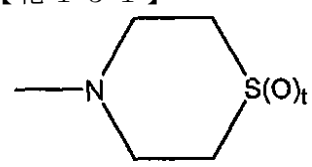
炭素原子５と６との間の点線は、任意の二重結合を表わし、その結果、二重結合が存在するとき、ＡおよびＢは、別個に、Ｈを表わし、そして炭素原子５と６の間で二重結合が存在しないとき、ＡおよびＢは、それぞれ別個に、Ｈ$_2$を表わす；

Ｒ^{20}およびＲ^{21}は、Ｈである；

Ｒ^{46}は、以下から選択される：ピリジル、ピリジルＮ－オキシド、トリアゾリル、１－Ｎ－メチルピペラジニル、

【０１０３】

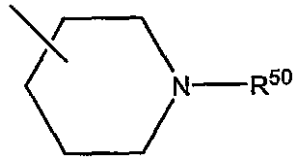
【化１３１】



ここで、ｔは、０、１または２であり、またはピペリジン環Ｖ：

【０１０４】

【化１３２】



ここで、Ｒ^{50}は、アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ^{10}）を表わし、ここで、Ｒ^{10}は、Ｈまたはアルキルである；そしてＺは、Ｏを表わす。

【０１０５】

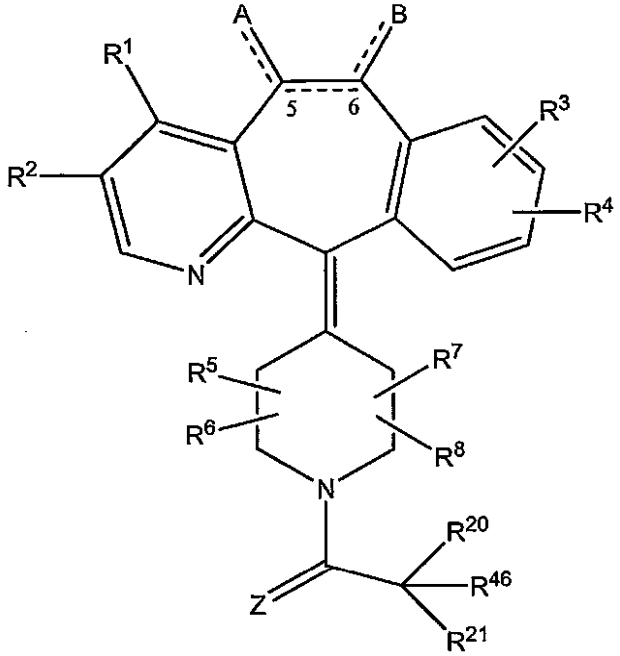
１実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｈである。１実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｂｒから選択される。１実施形態では、Ｒ^{2}は、Ｂｒであり、そしてＲ^{3}は、前記Ｃ－８位置にある。１実施形態では、Ｒ^{46}は、３－ピリジル、４－ピリジル、３－ピリジルＮ－オキシド、４－ピリジルＮ－オキシド、４－Ｎ－メチルピペリジニル、３－Ｎ－メチルピペリジニル、４－Ｎ－アセチルピペリジニルまたは３－Ｎ－アセチルピペリジニルから選択される。１実施形態では、Ｒ^{46}は、以下から選択される：３－ピリジル、４－ピリジル、３－ピリジルＮ－オキシドまたは４－ピリジルＮ－オキシド。１実施形態では、Ｒ^{46}は、４－ピリジルまたは４－ピリジルＮ－オキシドから選択される。１実施形態では、前記化合物は、図１２、図１３または図１４で示された化合物のいずれかであり得る。

【０１０６】

１局面では、前記化合物は、次式を有し得る：

【０１０７】

【化１３３】



ここで：

Ｒ^{1}は、Ｈまたはハロから選択される；

Ｒ^{2}は、Ｃｌである；

Ｒ^{3}は、Ｃｌである；

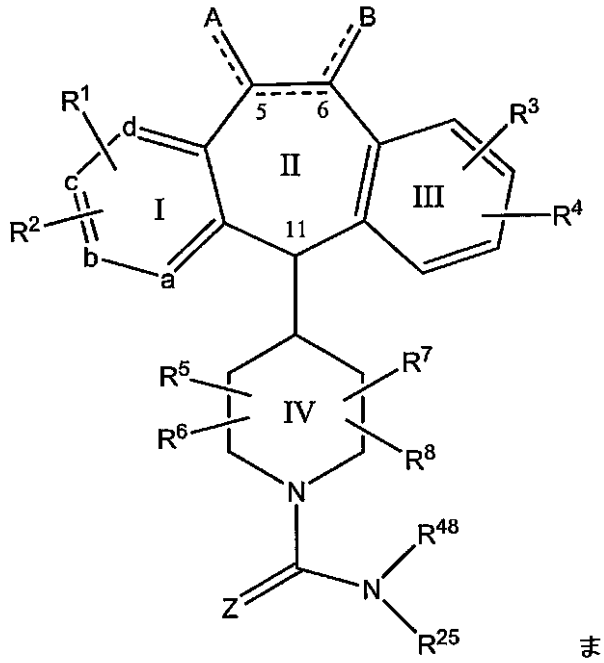
Ｒ^{4}は、Ｈまたはハロである；

Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、Ｈである；

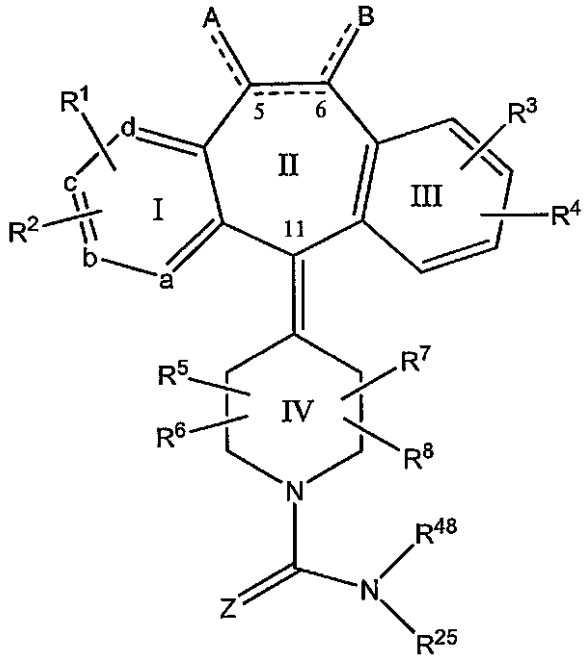
炭素原子５と６との間の点線は、任意の二重結合を表わし、その結果、二重結合が存在するとき、ＡおよびＢは、別個に、Ｈを表わし、そして炭素原子５と６の間で二重結合が存在しないとき、ＡおよびＢは、それぞれ別個に、H_2を表わす；

R^{20}およびR^{21}は、Ｈである；
R^{46}は、以下から選択される：４－ピリジルＮ－オキシド、４－ピリジルまたはピペリジン環Ｖ：
ここで、R^{50}は、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル、ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（R^{10}）を表わし、ここで、R^{10}は、Ｈまたはアルキルである；そして
Ｚは、Ｏを表わす。
【０１０８】
１実施形態では、R^{1}は、Ｈである。１実施形態では、R^{3}は、前記Ｃ－８位置にある。１実施形態では、R^{46}は、４－ピリジルＮ－オキシド、４－Ｎ－メチルピペリジニルまたは３－Ｎ－メチルピペリジニルである。１実施形態では、前記化合物は、図１５で示されたいずれかの構造を有し得る。
【０１０９】
１局面では、前記化合物は、次式の化合物であり得る：
【０１１０】

【化１３４】



または



ここで：

ａは、Ｎを表わし、そして残りのｂ、ｃおよびｄ基は、ＣＲ[1]またはＣＲ[2]を表わす；

Ｒ[1]およびＲ[2]は、別個に、Ｈ、ハロ、－ＣＦ$_3$、低級アルキルまたはベンゾトリアゾール－１－イルオキシから選択される；

Ｒ[3]およびＲ[4]は、別個に、Ｈまたはハロから選択される；

Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]およびＲ[8]は、Ｈである；

炭素原子５と６との間の点線は、任意の二重結合を表わし、その結果、二重結合が存在するとき、ＡおよびＢは、別個に、Ｈを表わし、そして炭素原子５と６の間で二重結合が存在しないとき、ＡおよびＢは、それぞれ別個に、Ｈ$_2$を表わす；

Ｒ[25]は、ピリジル、ピリジルＮ－オキシド、Ｎ－メチル－ピペリジニルまたはフェニルを表わす；

Ｒ[48]は、Ｈまたはアルキルを表わす；そして

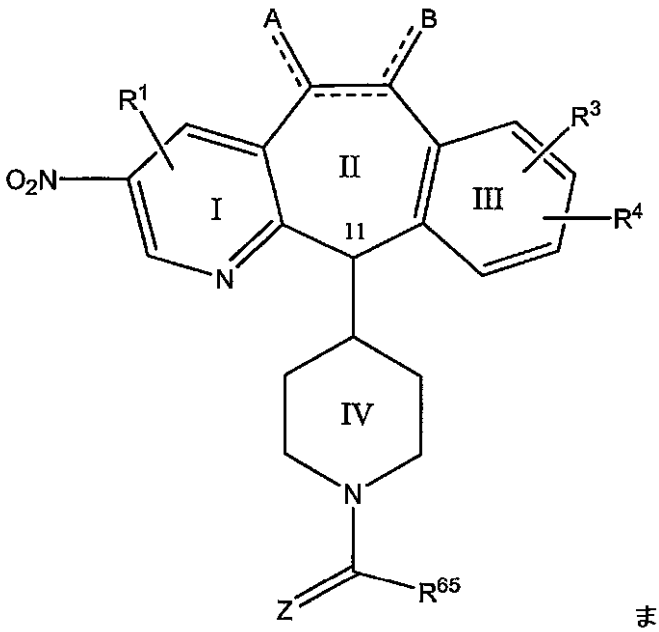
Ｚは、Ｏを表わす。

【０１１１】
１実施形態では、R^1は、ＣｌまたはＨである；そしてR^2は、Ｈ、ＣｌまたはＢｒである。１実施形態では、R^3は、Ｃｌである。１実施形態では、R^{25}は、フェニル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－ピリジルＮ－オキシド、３－ピリジルＮ－オキシドまたは４－ピリジルＮ－オキシドを表わす。１実施形態では、R^{48}は、Ｈまたはメチルを表わす。１実施形態では、R^{25}は、フェニル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－ピリジルＮ－オキシド、３－ピリジルＮ－オキシドまたは４－ピリジルＮ－オキシドを表わす；そしてR^{48}は、Ｈまたはメチルを表わす。１実施形態では、R^1は、ＣｌまたはＨである；R^2は、Ｂｒ、ＣｌまたはＩである；R^3およびR^4は、別個に、Ｈまたはハロを表わす；R^{25}は、フェニル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－ピリジルＮ－オキシド、３－ピリジルＮ－オキシドまたは４－ピリジルＮ－オキシドを表わす；そしてR^{48}は、Ｈまたはメチルを表わす。１実施形態では、R^3は、前記Ｃ－８位置において、Ｃｌであり、そしてR^4は、Ｈである。１実施形態では、前記化合物は、図１６、図１７または図１８で示されたいずれかの構造を有し得る。

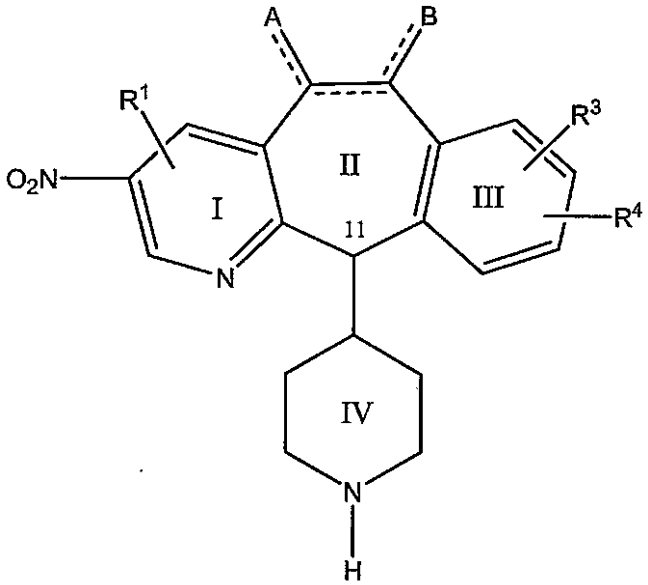
【０１１２】
１局面では、前記化合物は、次式の化合物であり得る：

【０１１３】

【化１３５】



または



ここで：

R^1は、Ｈまたはハロから選択される；

R^3は、Ｃｌである；

R^4は、Ｈまたはハロである；

炭素原子５と６との間の点線は、任意の二重結合を表わし、その結果、二重結合が存在するとき、ＡおよびＢは、別個に、Ｈを表わし、そして炭素原子５と６の間で二重結合が存在しないとき、ＡおよびＢは、それぞれ別個に、H_2を表わす；そして

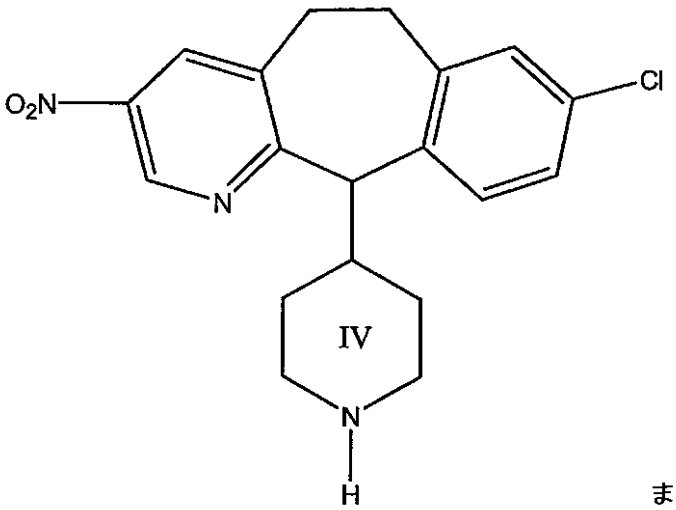
R^{65}は、Ｈまたは－ＯＲ^{66}を表わし、ここで、R^{66}は、アルキルを表わす。

【０１１４】

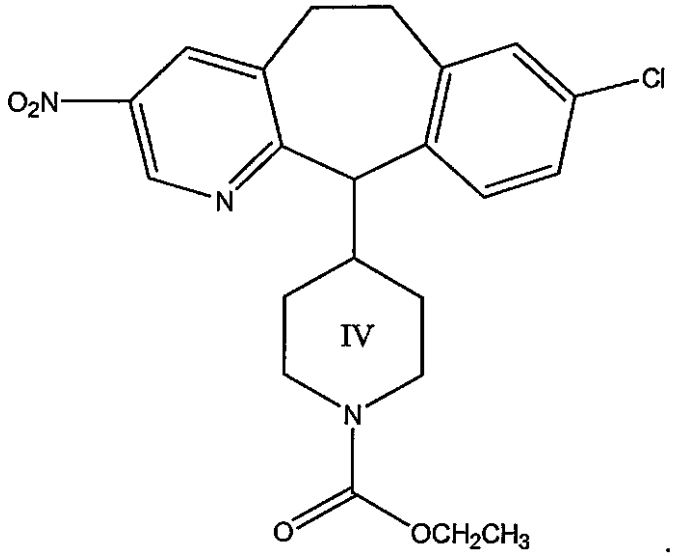
１実施形態では、前記化合物は、以下である：

【０１１５】

【化１３６】



または



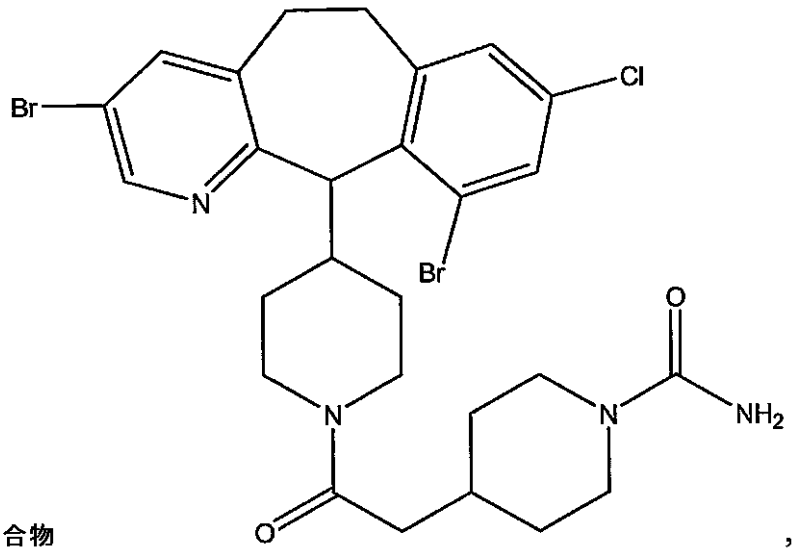
.

別の局面では、本発明は、治療有効量で、図１９で示された式を有するファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物、またはそれらの立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態を投与することにより、シヌクレイノパチー被験体を治療する方法を提供する：

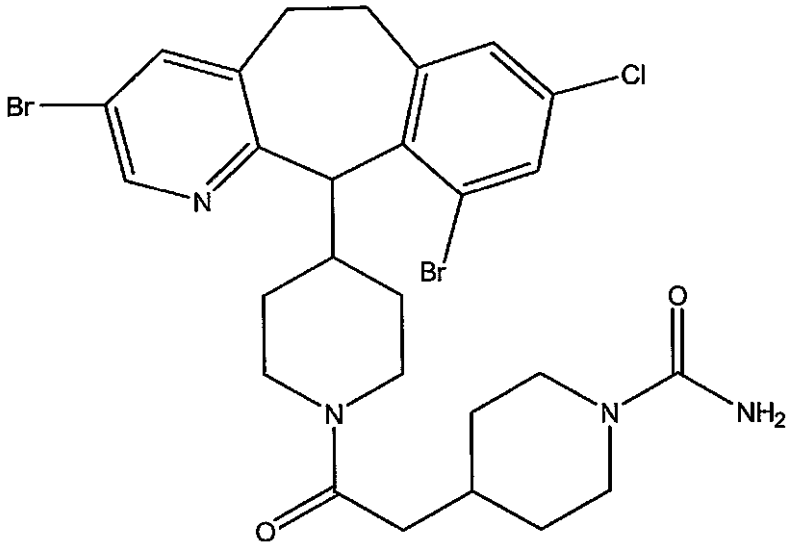
別の局面では、本発明は、治療有効量で、図２０で示された式を有するファルネシルトランスフェラーゼインヒビター、あるいはそれらの立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態を投与することにより、シヌクレイノパチー被験体を治療する方法を提供する。１実施形態では、前記化合物は、以下である：

【０１１６】

【化１３７】



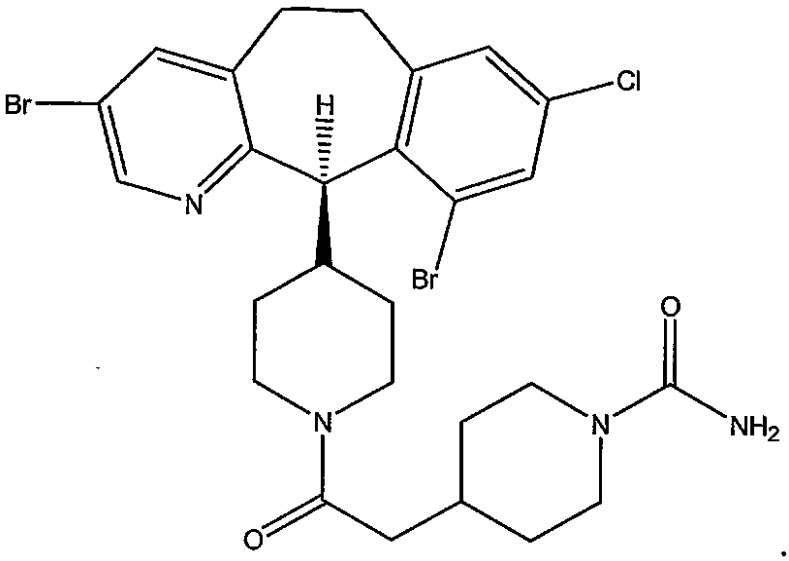
ラセミ化合物 ,



（＋）－鏡像異性体、 または

【０１１７】

【化１３８】

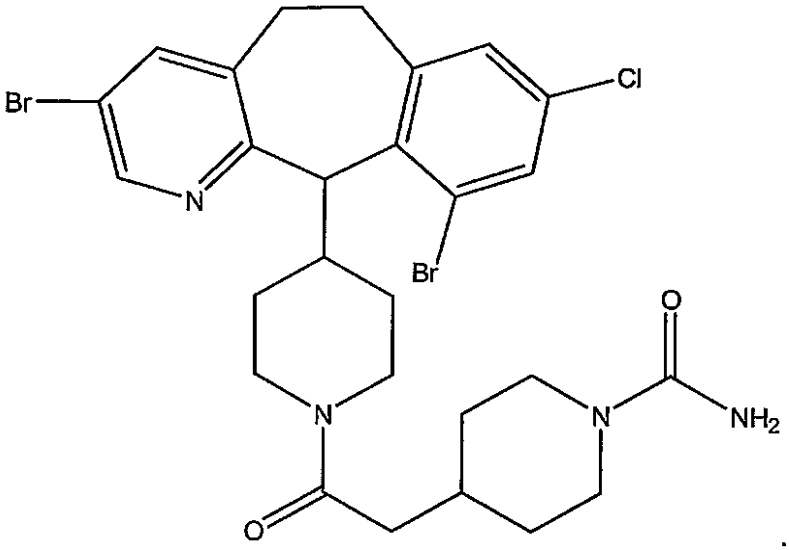


.

別の局面では、本発明は、次式を有するファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態の治療有効量を投与することにより、シヌクレイノパチー被験体を治療する方法を提供する：

【０１１８】

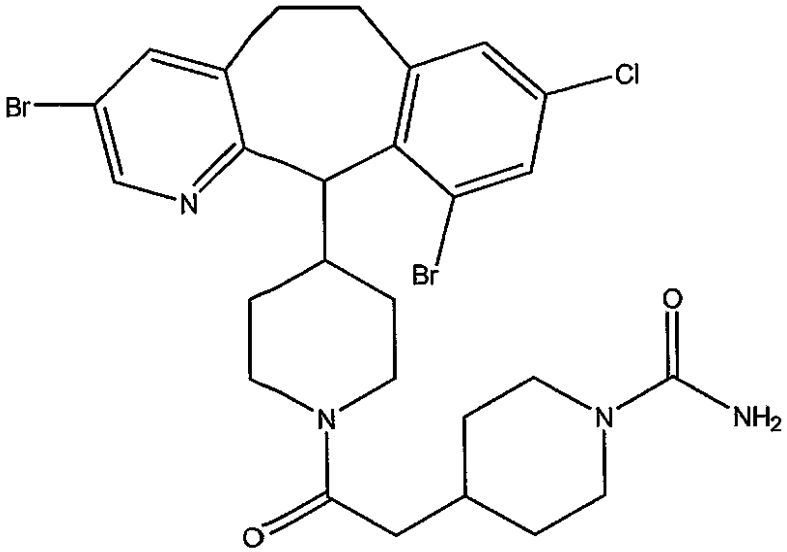
【化１３９】



別の局面では、本発明は、次式を有するファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態の治療有効量を投与することにより、シヌクレイノパチー被験体を治療する方法を提供する：

【０１１９】

【化１４０】

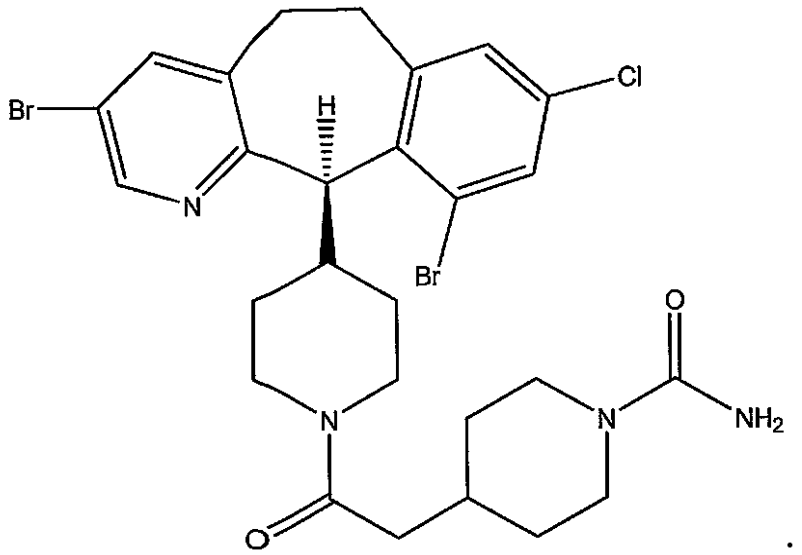


（＋）－鏡像異性体

別の局面では、本発明は、次式を有するファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の立体異性体形態、または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態の治療有効量を投与することにより、シヌクレイノパチー被験体を治療する方法を提供する：

【０１２０】

【化１４１】



本明細書に記載される任意の局面または実施形態において、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物は、任意の適切な立体異性形態および／または薬学的に受容可能な酸付加塩形態もしくは塩基付加塩形態で、治療有効量で提供され得ることが認識されるべきである。本明細書に記載される局面または実施形態のうちの任意の一つにおいてもまた、シヌクレイノパチー被験体は、パーキンソン病、びまん性レヴィー小体病および多系統萎縮症障害からなる群から選択されるシヌクレイノパチーに罹り得る。この被験体は、ヒトであり得る。任意の１つ以上の化合物の有効量は、体重１ｋｇあたり１０ｎｇ～体重１ｋｇあたり１０００ｍｇであり得、そして投与の頻度は、一日一回から一月一回の範囲であり得る。しかしながら、本発明がこの点について限定されないように、他の投薬量および他の投薬頻度もまた使用され得る。さらに、被験体は、神経障害を処置するのに有効な量で、１つ以上の非ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物を投与され得る。一実施形態において、非ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物は、以下のうちの１つ以上であり得る：ドーパミンアゴニスト、ＤＯＰＡ脱炭酸酵素インヒビター、ドーパミン前駆体、モノアミンオキシダーゼ遮断薬、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼインヒビター、抗コリン作用薬および／またはＮＭＤＡアンタゴニスト。例えば、非ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物は、メマンチン、アリセプトおよび／または他のアセチルコリンエステラーゼインヒビターであり得る。

【０１２１】

別の局面において、本発明は、包装材料と、先の請求項のいずれかに記載の、１つ以上のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物とを備える製品を提供し、この製品は、さらに、このファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物が、シヌクレイノパチーを処置するために被験体に投与され得ることを示す、ラベルまたは包装内容物を備える。一実施形態において、シヌクレイノパチーは、パーキンソン病、びまん性レヴィー小体病および／または多系統萎縮症障害であり得る。一実施形態において、神経障害を処置するのに有効な１つ以上の非ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物もまた、含まれ得る。なお別の実施形態において、各非ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物は、以下のうちの１つであり得る：ドーパミンアゴニスト、ＤＯＰＡ脱炭酸酵素インヒビター、ドーパミン前駆体、モノアミンオキシダーゼ遮断薬、カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼインヒビター、抗コリン作用薬および／またはＮＭＤＡアンタゴニスト。

【０１２２】

本発明の方法において、用語「シヌクレイノパチーの被験体」は、シヌクレイノパチーおよび／または病理学的なシヌクレイン凝集体により特徴付けられる任意の神経変性障害に罹患しているか、またはその発症の危険にある（例えば、シヌクレイノパチーを発症し

やすい（例えば、遺伝学的に罹り易い））被験体をいう。パーキンソン病、びまん性レヴィー小体病（ＤＬＢＤ）および多系統萎縮症（ＭＳＡ）を含む、数種の神経変性障害は、集合的にシヌクレイノパチーとして分類される。

【０１２３】

シヌクレインは、酸性のカルボキシ末端領域における、ポリペプチドのアミノ末端の半分のほぼ全般にわたって分布する、配列番号：８（ＫＴＫＥＧＶ）の繰り返される不完全反復により特徴付けられる、小タンパク質（１２３アミノ酸～１４３アミノ酸）である。α、βおよびγと呼ばれる、３つのヒトシヌクレインタンパク質が存在し、これらは、それぞれ染色体４２２１．３－ｑ２２、５ｑ２３および１０ｑ２３．２－ｑ２３．３にマッピングされる別個の遺伝子によりコードされる。最近、クローン化されたシヌクレインタンパク質シノレチン（ｓｙｎｏｒｅｔｉｎ）は、γ－シヌクレインに対して高い相同性を有し、そして網膜内に主に発現される。α－シヌクレイン（老人性斑前駆体タンパク質の非アミロイド成分（ＮＡＣＰ）、ＳＹＮ１またはシネルフィン（ｓｙｎｅｌｆｉｎ）とも呼ばれる）は、機能がほとんど規定されていない、耐熱性、「もともと本質的には折りたたまれない」タンパク質である。これは、中枢神経系（ＣＮＳ）のニューロンにおいて主に発現され、そこにおいてシナプス前部の末端に局在される。電子顕微鏡研究は、軸索末端でのシナプス小胞に極めて近接する局在化α－シヌクレインを突きとめ、神経伝達またはシナプス組織におけるα－シヌクレインの役割を示唆した。そして、生化学的分析は、α－シヌクレインの小画分が小胞膜と会合し得るが、大半のα－シヌクレインは細胞質にあることを明らかにした。

【０１２４】

遺伝学的かつ組織病理学的証拠は、α－シヌクレインが、特定の神経変性疾患に特有な数種のタンパク質様の封入体の主要成分であるという考えを支持する。β－シヌクレインおよびγ－シヌクレインが、これらの封入体中に検出されなかったので、病理学的なシヌクレイン凝集体は、α－シヌクレインのアイソフォームに限定される。α－シヌクレイン陽性の凝集体の存在は、疾患特異的である。パーキンソン病（ＰＤ）およびびまん性レヴィー小体病（ＤＬＢＤ）の組織病理学的特徴である、レヴィー小体（ニューロンの線維性細胞質封入体）は、α－シヌクレインに対する抗体により強力に標識される。ＰＤ病理に関連する、ユビキチン陽性のジストロフィ性神経炎（レヴィー神経炎（ＬＮ）およびＣＡ２／ＣＡ３ユビキチン神経炎と呼ばれる）もまた、α－シヌクレイン陽性である。さらに、淡蒼球（ｐａｌｅ　ｂｏｄｙ）、ＬＢの推定前駆体、わずかに腫れたニューロンの神経細胞形質内の糸状構造およびＬＢ疾患を有する患者の中脳内のグリアの銀陽性封入体はまた、α－シヌクレインについて免疫反応性である。α－シヌクレインは、ＭＳＡおよびハレルフォルデン－シュパッツ病（脳の鉄蓄積の１型）におけるグリア細胞封入体（ＧＣＩ）および神経細胞質封入体の主要成分のようである。α－シヌクレインの免疫反応性は、アルツハイマー病における老人性斑での、数例のジストロフィ性神経炎において存在するが、ピック小体の神経細線維もつれ（ＮＦＴ）、神経向性糸（ｎｅｕｒｏｐｈｉｌ　ｔｈｒｅａｄ）または、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、運動ニューロン疾患およびトリヌクレオチドリピート病の固有の神経封入体もしくはグリア封入体において検出されない。

【０１２５】

さらに、証拠は、α－シヌクレインがＬＢ、ＬＮおよびＧＣＩの原線維成分の実際の構築物であるという概念を支持する。免疫電子顕微鏡法研究は、これらの原線維が、インサイチュにおいてα－シヌクレイン抗体で強く標識されることを証明した。直線形態およびねじれた形態を有するサルコシル不溶性α－シヌクレインフィラメントはまた、ＤＬＢＤ脳およびＭＳＡ脳の抽出物において観察され得る。さらに、α－シヌクレインは、インサイチュで可視化されるサルコシル－不溶性の原線維またはフィラメントと同等な幅を有する、伸長したホモポリマーを、インビトロで構築し得る。ポリマー化は、これらのフィラメントのチオフラビンＳ反応性と一致する、二次構造におけるランダムコイルから逆平行βシート構造への同時変化を伴う。さらに、組換えＡ５３Ｔα－シヌクレインが、野生型

α－シヌクレインよりも高く、ポリマー化する傾向を有するので、α－シヌクレイン突然変異（Ａ５３Ｔ）とのＰＤ関連性は、このプロセスを加速し得る。この突然変異はまた、このポリマーの超微細構造に影響する；２つのプロトフィラメントから構築されたかのように、これらのフィラメントは、外見において、わずかに幅広で、そしてよりねじれている。Ａ３０Ｐ突然変異はまた、α－シヌクレインのポリマー化する傾向をそこそこ増加させ得るが、この突然変異の病理学的影響は、その小胞への結合の低下に関連し得る。興味深いことに、カルボキシル末端切断型α－シヌクレインは、その全長タンパク質よりもフィラメントを形成しやすくあり得る。

【０１２６】

本発明にしたがって、α－シヌクレインのプロテオソーム性分解は、パーキンと神経のユビキチンＣ末端加水分解酵素（ＵＣＨ－Ｌ１）とにより媒介される。パーキンは、α－シヌクレインをユビキチン化し、それにより分解のためにα－シヌクレインにタグ付けするＥ３リガーゼである。ＵＣＨ－Ｌ１は、正常神経組織において、ポリユビキチン化タンパク質のプロテオソーム性分解の産物である、ユビキチン化タンパク質を切断するように働く。

【０１２７】

本発明は、ファルネシルトランスフェラーゼのインヒビターを使用して、シヌクレイノパチー障害を処置するための方法を提供する。ここでは、インビボで、ＵＣＨ－Ｌ１がファルネシル化されることが発見された。ＵＣＨ－Ｌ１は膜と会合し、そしてこの膜会合は、ファルネシル化により媒介される。ファルネシル化ＵＣＨ－Ｌ１はまた、α－シヌクレインの蓄積を安定化する。本発明は、ＵＣＨ－Ｌ１の膜解離とα－シヌクレインの分解の加速とをもたらし得る、ＵＣＨ－Ｌ１のファルネシル化の防止または阻害に関する。α－シヌクレイン蓄積はＰＤ、ＤＬＢＤおよびＭＳＡにおいて病原性であるので、α－シヌクレインの分解の増大および／またはα－シヌクレイン蓄積の阻害は、α－シヌクレインの病原性蓄積に関連する毒性を改善する。

【０１２８】

ファルネシル基によるタンパク質の修飾は、多くのタンパク質の機能に対して重要な影響を与え得る。ファルネシル化タンパク質は、代表的に、Ｃ末端の３アミノ酸のタンパク質分解性の除去とＣ末端のシステインのカルボキシメチル化とを含む、さらなるＣ末端修飾の事象を受ける。これらのＣ末端修飾は、タンパク質－膜会合とタンパク質－タンパク質相互作用とを促進する。ファルネシル化は、プロテインファルネシルトランスフェラーゼ（ＦＴａｓｅ）（基質タンパク質のＣ末端に存在するＣＡＡＸモチーフを認識するヘテロ２量体酵素）により触媒される。ＦＴａｓｅは、ファルネシルピロリン酸からファルネシル基を移送し、ファルネシル残基とＣＡＡＸモチーフ内のシステイン残基との間にチオエステル結合を形成する。ＦＴａｓｅの多くのインヒビターが開発され、それらは、当該分野において公知である。しかしながら、本発明は、α－シヌクレイン蓄積に関連する症状を有する被験体を処置する、特定のファルネシルトランスフェラーゼインヒビターを使用するための新規の方法を提供する。

【０１２９】

本発明の方法において、用語「シヌクレイノパチー」は、α－シヌクレインの病理学的蓄積により特徴付けられる、神経障害をいう。この群の障害としては、ＰＤ、ＤＬＢＤおよびＭＳＡが挙げられる。

【０１３０】

パーキンソン病（ＰＤ）は、運動緩徐、引きずり歩行、姿勢の不安定、振せんおよび自動運動の喪失により特徴付けられる神経障害である。これは、ドーパミン含有黒質細胞の喪失のためである。症状が現れる前に、約５０％のこれらの細胞がなくなる必要があるようである。関連する症状は、しばしば、硬直、運動を開始する困難（ｄｉｆｆｉｃｕｌｔｙ　ｉｎｉｔｉａｔｉｎｇ　ｍｏｖｅｍｅｎｔ）（運動不能症）、小さな字体（ｓｍａｌｌ　ｈａｎｄｗｒｉｔｉｎｇ）（小書症）、脂漏症、起立性高血圧、排尿困難、便秘症、リンパ痛、うつ病、認知症（患者のうちの１／３まで）、嗅覚障害（初期に発生する）を

含む。起立性高血圧は、この疾患と関連して生じ得るか、または薬物適用の合併症として生じ得る。パーキンソン症候群を有する患者は、ＰＤを有さない一般的な集団と比較して、約２倍高い死亡率を有する。このことは、より著しい脆弱性または運動性の低下に起因する。

【０１３１】

用語「シヌクレイノパチーの被験体」は、ＰＤに罹患しているか、またはその発症の危険にある被験体を包含する。これらの被験体は、症候の診断または遺伝子スクリーニング、脳スキャン、ＳＰＥＣ、ＰＥＴイメージングなどによって、当業者により容易に同定され得る。

【０１３２】

ＰＤの診断は、主に臨床的であり、そして先に列挙される臨床知見に基づく。パーキンソン症候群と間違えられ得る多くの状態が存在する。その中でも最も一般的なものは、薬物の副作用（主に、ハルドール（Ｈａｌｄｏｌ）のような主要なトランキライザ）、脳幹神経節に関する脳卒中、変性障害（例えば、進行性核上性麻痺（ＰＳＰ）、オリーブ橋小脳変性（ＯＰＣＤ）、ＭＳＡおよびハンティングトン病）である。ＰＤ病理学的特徴は、黒質の罹患したニューロン内の細胞質内封入体である、レヴィー小体である。最近、α－シヌクレインは、散発性パーキンソン症候群における、レヴィー小体の主要成分として同定された。

【０１３３】

パーキンソン病は、大半の部分について数個の個体における遺伝因子、ウイルス、脳卒中または毒素まで明確に追跡され得るが、任意の特定の場合におけるパーキンソン病の原因は未知である（これは、散発性ＰＤと呼ばれる）。環境的な影響としては、水をよく飲むこと、農業をすること、重金属（鉄、亜鉛、銅、水銀、マグネシウムおよびマンガン）への産業的な暴露、アルキル化リン酸塩およびオルト（ｏｒｔｈｏｎａｌ）塩素が挙げられる。パラクアット（除草剤）は、パーキンソン症候群の有病率の上昇と関連しており、喫煙は、発生率の低下に関連する。現在のコンセンサスは、パーキンソン症候群が高い遺伝感受性と組み合わせた一般的でない毒素によってか、または比較的低い遺伝感受性と組み合わせた一般的な毒素によって生じ得ることである。

【０１３４】

ＰＤを発症する危険にある被験体は、例えば、遺伝子分析により同定され得る。ＰＤに関連する遺伝因子について良好な証拠が存在する。常染色体性の優勢遺伝型ＰＤの広範な家系が報告された。α－シヌクレインの一つの突然変異は、一家系の原因である。

【０１３５】

本発明の方法は、１つ以上の代替的な薬物適用（シヌクレイノパチー、あるいはこの疾患または上記の薬物適用の副作用として生じる症状を処置するために、現在使用される薬物適用が挙げられる）と併用して使用され得る。

【０１３６】

例えば、本発明の方法は、ＰＤを処置するための薬物適用と併用して使用され得る。主にカルボドパおよびレボドパ（ＳｙｎｅｍａｔおよびＳｙｎｅｍａｔ　ＣＲ）を含む併用製品の形態でのレボドパは、処置の要であり、そしてＰＤの処置のための最も有効な薬剤である。レボドパは、ドーパミン前駆体（脳内で酵素によりドーパミンへ変換される物質）である。カルボドパは、副作用を防止し、全体の投薬必要量の総量を低下させる、末梢性ジカルボキシラーゼインヒビターである。Ｓｙｎｅｍａｔの開始用量は、毎食前、１２５／１００錠剤である。使用者の維持用量は、それより低い。ジスキネジーが、過剰用量から生じ得、それはまた、長期（例えば、数年）の使用後に共通して見られる。直接作用性ドーパミンアゴニストは、より少ない、この副作用を有し得る。起立性高血圧は、カルボドパの増加に応答し得る。約１５％の患者は、レボドパに応答しない。ドーパミンは、潜在的に無毒の遊離ラジカルへ代謝される。そして、幾人かは、直接作用性ドーパミンアゴニストが、ドーパミンアゴニストを補充するために初期に使用されるべきであると感じる。Ｓｔａｌｅｖｏ（カルボドパ、レボドパおよびエンタカポン（ｅｎｔａｃａｐｏｎｅ

））は、「短縮する」徴候および症状を経験する患者に対する、新規の組み合わせ錠剤である。この錠剤は、カルボドパと、レボドパ（ＰＤに対する最も広範な薬剤）とエンタカポンとを組み合わせ、カルボドパがレボドパの副作用を軽減する一方で、エンタカポンは、レボドパが脳内で活性である時間を１０％まで、延長する。

【０１３７】

アマンタジン（Ａｍａｎｔｉｄｉｎｅ）（シンメトレル）は、シナプス前ニューロンへのドーパミンの再取り込みをブロックすることにより働くと考えられる低刺激性の薬剤である。これはまた、貯蔵部位からのドーパミンの放出を活性化し、グルタミン酸レセプターをブロックする活性を有する。これは、初期単独治療として広範に使用され、そして投薬は、毎日２００ｍｇ～３００ｍｇである。アマンタジンは、顕著な振せんを有する患者において特に役立つ。副作用としては、足根関節の腫れおよび紅斑が挙げられる。不幸なことに、より進行したＰＤにおける、この効果はしばしば長続きせず、患者は「脱落効果（ｆａｌｌｏｕｔ　ｅｆｆｅｃｔ）」を報告する。

【０１３８】

抗コリン作用薬（トリヘキシフェニジル、メシル酸ベンズトロピン、プロシクリジン、アーテン、コゲンチン）は、ドーパミン作用系に対して直接作用しない。直接作用性ドーパミンアゴニストとしては、ブロモクリプチン（Ｐａｒｌｏｄｅｌ）、ペルゴリド（Ｐｅｒｍａｘ）、ロピニロール（Ｒｅｑｕｉｐ）およびプラミペキソール（Ｍｉｒａｐｅｘ）が挙げられる。これらの薬剤は、議論の余地のある付加利益とともに、実質的にレボドパ（Ｓｙｎｅｍａｔ）よりも高額である。どのドーパミンレセプターが刺激されているかに依存して、Ｄｌアゴニストおよびｄ２アゴニスト（例えば、Ｅｒｇｏｌｉｄｅ）は、Ｄ１レセプターおよびｄ２レセプターを刺激することにより抗パーキンソン効果を発揮し得る。ＭｉｒａｐｅｘおよびＲｅｑｕｉｐは、より新規の薬剤である。両者は、Ｄ２レセプターに対して最も高い親和性で、ドーパミンレセプターのために幾分選択され、そしてＤ３レセプターにおいて活性も有する。一般的に、直接ドーパミンアゴニストは、レボドパよりも多く、有害な神経精神医学的な副作用（例えば、錯乱）を生成するようである。レボドパとは異なり、直接的なドーパミンアゴニストは、ドーパミンへの変換を受けず、それゆえ潜在的な毒性代謝産物を生成しない。直接ドーパミンアゴニストの初期の使用は、ドーパミンの後期の合併症（例えば、「オン－オフ」効果）の発症から防御し得ることも起こり得る。

【０１３９】

低用量で服用されるモノアミンオキシダーゼ－Ｂインヒビター（ＭＡＯ）（例えば、セレジリン（ＤｉｐｒｅｎｙｌまたはＥｌｄｅｐｒｙｌ）は、初期に、パーキンソン症候群の進行を低下させ得る。これらの化合物は、付加的な薬物適用として使用され得る。研究は、セレジリンが、大体3ヶ月、レボドパに対する必要性を遅らせることを証明した。

【０１４０】

カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼインヒビター（ＣＯＭＴ）もまた、本発明の併用処置において使用され得る。カテコール－Ｏ－メチルトランスフェラーゼは、レボドパを分解する酵素であり、この分解の速度を低下させるためにインヒビターが使用され得る。エンタカポン（ｅｎｔｏｃａｐｏｎｅ）は、本発明の特定の方法および組成物において使用され得る、末梢作用性ＣＯＭＴインヒビターである。ＴａｓｍａｒまたはＴｏｌｃａｐｏｎｅ（１９９７年にＦＤＡにより認可された）もまた、本発明の特定の方法および組成物において使用され得る。ＰＤ薬物適用により誘導される精神医学的な有害な副作用としては、精神病、錯乱、動揺、幻覚および妄想が挙げられる。これらは、ドーパミン薬物適用を低下させることによってか、抗コリン作用薬、アマンタジンもしくはセレジリンを減らすこともしくは打ち切ることによってか、またはクロザピン（ｃｌｏｚｉｐｉｎｅ）（例えば、一日あたり６．２５ｍｇ～５０ｍｇの用量で）を使用することによって、処置され得る。

【０１４１】

本発明の方法はまた、ＰＤの処置のための外科治療と併用して使用され得る。外科処置

は、現在、ＰＤの医療管理に失敗した者に推奨される。片側視床切開術－振せんを減少させるために使用され得る。これは、薬物適用に応答しない、片側性の振せんを有する患者のために考慮される。この改善は、時間とともに消える。両側の手順は、勧められない。片側淡蒼球切断術は、対側性のレボドーパミン性のジスキネジーを減少させるために有効な技術である。振せんに対する、視床の片側の脳深部の刺激はまた、振せんに対して有効であり得る。神経移植は、最早有効な処置ではないと考えられる。ガンマナイフ手術－視床切開術または淡蒼球切断術－放射線を集中することにより実施され得る。手術および薬物適用に加えて、パーキンソン症候群における理学療法は、筋肉の正常状態、柔軟性を維持し、姿勢および歩行を改善する。

【０１４２】

本発明にしたがって、用語「シヌクレイノパチーの被験体」はまた、ＤＬＢＤに罹患しているか、またはその発症の危険にある被験体も包含する。これらの被験体は、症候の診断または遺伝子スクリーニング、脳スキャン、ＳＰＥＣ、ＰＥＴイメージングなどによって、当業者により容易に同定され得る。

【０１４３】

ＤＬＢＤは、高齢者における、神経変性型認知症の二番目に一般的な原因であり、これは、６５歳より年長の一般的集団の７％、８０歳より年長では３０％に影響する。これは、シナプスタンパク質α－シヌクレインの正常な凝集体の神経症の病理学の根底を共有する、臨床症状の範囲の一部である。ＤＬＢＤは、パーキンソン病の過程で生じる、認知症の多くの臨床特徴および病理学的特徴を有する。「一年ルール（ｏｎｅ　ｙｅａｒ　ｒｕｌｅ）」は、ＰＤからＤＬＢＤを区別するために使用され得る。このルールにしたがうと、パーキンソン症候群の１２ヶ月以内の認知症の発症は、ＤＬＢＤとして認定し、一方で１２ヶ月間より長いパーキンソン症候群の後の認知症の発症は、ＰＤとして認定する。ＤＬＢＤの中心的な特徴としては、正常な社会機能および職業上の機能を妨害するのに十分な程度の進行性の認知低下が挙げられる。顕著かつ持続性の記憶障害は、必ずしも、初期段階で生じるわけではないが、大半の場合において進行とともに明らかである。注意力の試験ならびに前頭皮質の技能および視覚の空間能力の試験における欠乏は、特に顕著であり得る。

【０１４４】

中心となる診断特徴（このうち２つは、十分に起こりそうなＤＬＢＤの診断に対して必須であり、１つは、予定されるＤＬＢＤに対して必須である）は、注意力および機敏さにおいて明白な変化を伴う認識の上下変動、代表的に十分に形成され詳細にわたる反復性の視覚的幻覚、ならびにパーキンソン症候群の自発的特徴である。さらに、いくつかの支持的な特徴（例えば、反復性の転倒（ｒｅｐｅａｔｅｄ　ｆａｌｌ）、失神、意識の一過的な喪失、精神遮断薬感受性、体系妄想、幻覚および他の種々の感覚、ＲＥＭ睡眠挙動の障害、ならびにうつ病）が存在し得る。ＤＬＢＤを有する患者は、言語記憶の試験において、アルツハイマー病を有する患者よりは良いが、視覚能力試験においては悪い。このプロフィールは、疾患の重症度の範囲にわたって維持され得るが、全般的な困難のためにより後期段階において認識するのに難くなり得る。ＤＬＢＤは、代表的に、進行性悪化を背景として、錯乱の再発性エピソードを伴って現れる。ＤＬＢＤを有する患者は、皮質性および皮質下性の神経心理学的な障害と、実質的な注意欠如および顕著な前頭皮質下機能不全および視覚特異的機能不全との組み合わせを示す。これらは、この障害をアルツハイマー病から区別するのに役立つ。

【０１４５】

急速眼球運動（ＲＥＭ）睡眠行動疾患は、ＲＥＭ睡眠中の単純または複雑な運動挙動を伴う、鮮明かつ恐ろしい夢により明示される、錯眠である。この障害は、しばしば、シヌクレイノパチー、ＤＬＢＤ、ＰＤおよびＭＳＡと関連するが、これは、アミロイドパシー（ａｍｙｌｏｉｄｏｐａｔｈｙ）およびタウパシー（ｔａｕｐａｔｈｙ）において稀にしか生じない。ＲＥＭ睡眠行動疾患／認知症における障害の神経心理学的パターンは、ＤＬＢＤにおいて報告されるものと同様であり、アルツハイマー病において報告されるものと

は性質上異なる。神経変性障害に関連するＲＥＭ睡眠行動疾患の神経病理学的研究は、レヴィー小体病または多系統萎縮症を示した。ナルコレプシーの特徴であるＲＥＭ睡眠覚醒解離（ＲＥＭ睡眠行動疾患、日中の過度の傾眠（ｄａｙｔｉｍｅ　ｈｙｐｅｒｓｏｍｎｏｌｅｎｃｅ）、幻覚、カタプレキシー）は、ＤＬＢＤおよびＰＤのいくつかの特徴を説明し得る。睡眠障害は、ＤＬＢＤに代表的な変動に寄与し得ず、これらの処置は、変動と生活の質とを改善し得る。ＤＬＢＤを発症する危険にある被験体は、同定され得る。反復性の転倒、失神、意識の一過的な喪失およびうつ病は、認知障害を有する高齢者において一般的であり、これらは、ＤＬＢＤの可能性診断に対する（赤旗（ｒｅｄ　ｆｌａｇ））としての役割を果たし得る。対照的に、ＲＥＭ睡眠行動疾患における睡眠薬感受性は、ＤＬＢＤについて高度に予兆的となり得る。これらの検出は、感知の多くの指標を有し、適切なスクリーニング質問を訊ねる臨床家に依存する。

【０１４６】

ＬＢＤに罹患しているか、またはその発症の危険にあるシヌクレイノパチーの被験体の臨床診断は、神経イメージング（ｎｅｕｒｏｉｍａｇｉｎｇ）検査により支持され得る。ＤＬＢＤに関連する変化としては、海馬の保存ならびにＭＲＩ上における中側頭葉（ｍｅｄｉａｌｔｅｍｐｅｒａｌｏｂｅ）容積およびＳＰＥＣＴにおける棘状突起（ｓｉｐｉｔａｌ）の過剰なシグナルが挙げられる。他の特徴（例えば、全身性萎縮、白質の中間変化（ｗｈｉｔｅ　ｍｅｄｉｃｈａｎｇｅ）および脳全体の萎縮の進行速度）は、鑑別診断においては役立たない。尾状核および被殻における、ドーパミン輸送の損失（黒質線状体の分解のマーカー）は、ドーパミン作用性（ｄｏｐｏｍｅｎｅｒｇｉｃ）ＳＰＥＣＴにより検出され得、そして臨床鑑別診断において役立ち得る。８３％の感度および１００％の特異性が、ＤＬＢＤの検死診断による異常さのスキャンについて報告された。

【０１４７】

ＤＬＢＤを診断するためのコンセンサス診断基準としては、レヴィー小体の同定についてのユビキチン免疫組織化学が挙げられ、これは、レヴィー小体の数および分布に依存して以下３つのカテゴリに段階分けされる：脳幹に顕著、脳辺縁系、または新皮質。最近開発されたα－シヌクレイン免疫組織化学は、より多くのレヴィー小体を可視化する、より良好なマーカーであり、以前には神経症病理学（レヴィー神経炎と呼ばれる）の認識下にあって、より良好な供給源でもあり得る。α－シヌクレインに対する抗体の使用は、多くのＤＬＢＤ症例についての診断評価を、脳幹群および脳辺縁系群から新皮質群に移動させる。

【０１４８】

ＤＬＢＤを有する大半の患者において、α－シヌクレイン遺伝子においても他のパーキンソン病遺伝子においても遺伝子の突然変異は存在しない。ｍＲＮＡ発現の増加に起因する、正常な野生型α－シヌクレインの病理学的アップレギュレーションは、可能性のある機構である、または、いくつかの理由のために、α－シヌクレインが不溶性になるか、またはより凝集し得るようになるので、レヴィー小体が形成し得る。別の可能性は、α－シヌクレインが、例えば、プロテオソーム系の機能不全により異常にプロセシングされ、それにより、毒性「プロトフィブリル」が生成されることである。これらの毒性原線維をレヴィー小体へ隔離することは、ニューロンが単に神経変性細片になることではなく、細胞内の生物学的ストレスと戦うニューロンによる尽力を反映し得る。

【０１４９】

ＤＬＢＤの正確さについての標的症状としては、錐体外路運動特徴、認知障害、神経精神医学的特徴（幻覚、うつ病、睡眠障害および関連する行動障害が挙げられる）または自律神経の機能不全が挙げられ得る。

【０１５０】

本発明の方法は、ＤＬＢＤを処置するための１つ以上の代替的な薬物適用と組み合わせて使用され得る。例えば、受容可能な最低用量のレボドパが、ＤＬＢＤを処置するために使用され得る。Ｄ２－レセプターアンタゴニスト（特に、伝統的な精神遮断因子）は、ＤＬＢＤ被験体において重篤な感受性反応を引き起こし得、死亡率において２倍～３倍の増

加を伴い得る。上記に議論されるコリンエステラーゼインヒビターもまた、ＤＬＢＤの処置において使用される。

【０１５１】

本発明にしたがって、用語「シヌクレイノパチーの被験体」はまた、ＭＳＡに罹患しているか、またはその発症の危険にある被験体も包含する。これらの被験体は、症候の診断または遺伝子スクリーニング、脳スキャン、ＳＰＥＣ、ＰＥＴイメージングなどによって、当業者により容易に同定され得る。

【０１５２】

ＭＳＡは、以下の症状の組み合わせにより特徴付けられる神経変性疾患である：運動、血圧および他の身体機能への影響、それゆえ、標識「多系統萎縮症」である。ＭＳＡの原因は、未知である。ＭＳＡの症状は、発症の分布および重症度において人ごとに異なる。このことから、以下の３つの異なる疾患が、この症状の範囲を達成するために、初めのうち記載された：シャイ－ドレーガー症候群、線条体黒質変性（ＳＤ）およびオリーブ橋小脳萎縮（ＯＰＣＡ）。

【０１５３】

シャイ－ドレーガー症候群において、最も顕著な症状は、自律神経系（血圧、尿機能、および意識の制御を伴わない他の機能）を含む症状である。線条体黒質変性は、パーキンソン症候群の症状（例えば、運動の低下および硬直）を引き起こすが、ＯＰＣＡは、主として平衡、協調および発語に影響する。ＭＳＡについての症状としてはまた、起立性高血圧、雄性不能、排尿困難、便秘症、発語および嚥下困難ならびに視野のぼやけが挙げられ得る。

【０１５４】

ＭＳＡの初期診断は、通常患者を注意深く問診し、健康診断を実施することによりなされる。いくつかの型の脳イメージング（コンピュータ組織断層撮影（ｈｉｓｔｏｍｏｇｒａｐｈｙ）、スキャン、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）および陽電子断層撮影法（ＰＥＴ）が挙げられる）が使用される。薬理学的負荷試験（種々の型の運動が存在する患者に特定の薬物を投与すること）もまた、代表的なパーキンソン症候群の徴候を有する患者において助けとなり得る。ドーパミン置換治療（例えば、Ｓｉｎｅｍｅｔ）に対する、不完全かつ比較的芳しくない応答は、ＭＳＡが存在する手がかりであり得る。複数の脳の系の特徴的な関与は、ＭＳＡを規定する特徴であり、一つは検死が診断を確認するものである。ＭＳＡを有する患者は、同様に、特定の型の脳細胞においてグリアの細胞質封入体の存在を有し得る。レヴィー小体は、ＭＳＡにおいて存在しない。パーキンソン病との比較において、Ｓｉｎｅｍｅｔへの芳しくない応答に加えて、ＭＳＡが示唆される、いくつかの他の観察（例えば、起立状態における低血圧、排尿に伴う困難、車椅子の使用、大いびきまたは騒々しい呼吸、および頻繁な夜尿）が存在する。

【０１５５】

本発明の方法は、ＭＳＡを処置するための１つ以上の他の薬物適用と併用して使用され得る。代表的に、ＭＳＡの種々の症状を処置するために使用され得る薬物は、この疾患が進行するにつれ有効でなくなる。ＰＤを処置するレボドパおよびドーパミンアゴニストは、時折、ＭＳＡの緩慢および硬直に対して有効である。起立性高血圧は、コルチゾン、ミドドリンまたは血圧を上昇させる他の薬物により改善され得る。雄性不能は、陰茎インプラントまたは薬物により処置され得る。失禁は、薬物適用またはカテーテル法により処置され得る。便秘症は、食事性線維の増大または緩下薬により改善され得る。

【０１５６】

本発明にしたがって、用語「処置」は、予防および治療を包含し、そして、これは、シヌクレイノパチーの被験体の症状を管理すること、およびシヌクレイノパチーの進行を停止させることを包含する。処置は、シヌクレイノパチーもしくは関連する障害を有するか、またはそれらを発症する危険にある被験体において、シヌクレイノパチーの発症および／またはシヌクレイノパチーに関連する特定の症状の発症を予防すること、遅延させること、停止させることあるいは逆転させること（例えば、治癒すること）を含む。治療は、

シヌクレイノパチーを有する被験体において、α－シヌクレインの蓄積を予防すること、遅延させること、停止させることあるいは逆転させること（例えば、治癒すること）を含む。治療はまた、シヌクレイノパチーを有する被験体において、蓄積されるα－シヌクレインの量を減少させることも含む。

【０１５７】

本明細書で使用される、句「治療有効量」は、合理的な利益／危険比で任意の内科療法に適用可能である、被験体において、いくつかの所望の治療効果を生成するのに有効な、化合物、物質または本発明の化合物を含む組成物の量を意味する。したがって、治療有効量は、シヌクレイノパチーに関連する疾患の進行を予防するか、最小限にするか、または逆転させる。疾患の進行は、当業者に明らかな臨床観察、研究室検査および神経イメージング検査によってモニタリングされ得る。治療有効量は、単回用量または複数回用量治療の一部として有効である量（例えば、２回以上の用量または長期的に投与される量で投与される量）において有効である量であり得る。

【０１５８】

本明細書中で言及する「薬学的に受容可能な酸付加塩または塩基付加塩」とは、これらの化合物が形成できる治療活性のある非毒性酸付加塩形態および非毒性塩基付加塩形態を含むことを意味する。塩基性を有する化合物は、その塩基形状を適切な酸で処理することにより、それらの薬学的に受容可能な酸付加塩形態に変換できる。適切な酸には、例えば、無機酸（例えば、ハロゲン化水素酸（ｈｙｄｒｏｈａｌｉｃ　ａｃｉｄｓ）（例えば、塩酸または臭化水素酸）；硫酸；硝酸；リン酸および類似の酸）；または有機酸（例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸（すなわち、ブタンジオン酸）、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、ｐ－アミノサリチル酸、パモ酸および類似の酸）が挙げられる。

【０１５９】

酸性を有する化合物は、その酸形状を適切な有機または無機塩基で処理することにより、それらの薬学的に受容可能な塩基付加塩形態に変換できる。適切な塩基形状には、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩（例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩など）、有機塩基との塩（例えば、ベンザチン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、ヒドラバミン（ｈｙｄｒａｂａｍｉｎｅ）塩）、およびアミノ酸（例えば、アルギニン、リジンなど）との塩が挙げられる。

【０１６０】

酸付加塩または塩基付加塩との用語はまた、これらの化合物が形成できる水和物および溶媒付加形状を含む。このような形状の例には、例えば、水和物、アルコラートなどがある。

【０１６１】

本明細書中で使用する「化合物の立体異性体形態」との用語は、これらの化合物が有し得る異なる三次元構造（それらは、交換可能ではない）を有すること以外は、同じ配列の結合により結合された同じ原子から構成される全ての可能な化合物を含む。他に注釈または記載がない限り、化合物の化学名は、その化合物がとり得る、可能性ある全ての立体異性体形態の混合物を包含する。この混合物は、その化合物の基本的な分子構造の中の全てのジアステレオマーおよび／またはエナンチオマー（鏡像異性体）を含み得る。これらの化合物の全ての立体異性体形状は、純粋形状で、または互いに混合して、両方共に、本発明の範囲内に包含されると解釈される。

【０１６２】

これらの化合物のいくつかはまた、それらの互変異性形状で存在し得る。このような形状は、上式では明白には示されていないものの、本発明の範囲内に含まれると解釈される。

【０１６３】

本発明の化合物および組成物に関連して本明細書中で記述した方法および構造はまた、これらの化合物および組成物の薬学的に受容可能な酸付加塩または塩基付加塩および全ての立体異性体形状に当てはまる。

【０１６４】

本発明の化合物および組成物において、「アルキル」との用語は、飽和脂肪族基のラジカルを意味し、これらの基には、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環族）基、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基が挙げられる。好ましい実施形態では、直鎖または分枝鎖アルキルは、その骨格内に、１２個またはそれより少ない炭素原子（例えば、直鎖についてC_1～C_{12}、分枝鎖についてC_3～C_{12}）、さらに好ましくは、６個またはそれより少ない炭素原子、さらにより好ましくは、４個またはそれより少ない炭素原子を有する。同様に、好ましいシクロアルキルは、それらの環構造内に、３個～１０個の炭素原子を有し、さらに好ましくは、それらの環構造内に、５個、６個または７個の炭素を有する。

【０１６５】

炭素数を特に明記しない限り、本明細書中で使用する「低級アルキル」とは、その骨格構造内に、１個～１０個の炭素、さらに好ましくは、１個～６個の炭素原子、さらにより好ましくは、その骨格構造内に、１個～４個の炭素原子を有すること以外は、上で定義したアルキル基を意味する。同様に、「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は、類似の鎖長を有する。好ましいアルキル基は、低級アルキルである。好ましい実施形態では、アルキルとして本明細書中で指定された置換基は、低級アルキルである。

【０１６６】

本明細書中で使用する「ハロゲン」との用語は、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＢｒまたはーＩを表わす；「スルフヒドリル」との用語は、－ＳＨを意味する；そして「ヒドロキシル」との用語は、－ＯＨを意味する。

【０１６７】

「メチル」との用語は、一価ラジカル－CH_3を意味し、そして「メトキシル」との用語は、一価ラジカル－CH_2OHを意味する。

【０１６８】

本明細書中で使用する「アラルキル」または「アリールアルキル」との用語は、アリール基（例えば、芳香族またはヘテロ芳香族基）で置換されたアルキル基を意味する。

【０１６９】

「アルケニル」および「アルキニル」とは、それぞれ、少なくとも１個の二重結合または三重結合を有すること以外は、長さおよび可能な置換の点で上記アルキルと類似している不飽和脂肪族基を意味する。

【０１７０】

本明細書中で使用する「アリール」との用語は、０個～４個のヘテロ原子を含み得る５員、６員および７員の単環状芳香族基（例えば、ベンゼン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、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）を含む。その環構造内にヘテロ原子を有するアリール基はまた、「アリール複素環」または「ヘテロ芳香族」と呼ばれ得る。その芳香環は、１つまたはそれ以上の環位置で、上記のような置換基（例えば、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族部分またはヘテロ芳香族部分、－CF_3、－ＣＮなど）で置換できる。「アリール」との用語は、２個またはそれ以上の環状環を有する多環式環系（そこでは、２個またはそれ以上の炭素は、２個の隣接環に共通している）（これらの環は、「縮合環」である）を含み、ここで、これらの環の少なくとも１個は、芳香族であり、例えば、他の環状環は、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であり

得る。

【０１７１】

「オルト」、「メタ」および「パラ」との用語は、それぞれ、１，２－、１，３－および１，４－二置換ベンゼンに適用する。例えば、１，２－ジメチルベンゼンおよびオルト－ジメチルベンゼンとの名称は、同義である。

【０１７２】

「ヘテロシクリル」または「複素環基」または「ヘテロアリール」とは、３員～１０員環構造、さらに好ましくは、３員～７員環を意味し、これらの環構造は、１個～４個のヘテロ原子を含む。複素環はまた、多環であり得る。ヘテロシクリル基には、例えば、チオフェン、ベンゾチオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサンテン、フェノキサチン（ｐｈｅｎｏｘａｔｈｉｉｎ）、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキソラン、チオラン、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ラクトン、ラクタム（例えば、アゼチジノンおよびピロリジノン）、スルタム、スルトンなどが挙げられる。この複素環は、１つまたはそれ以上の位置で、上記のような置換基（例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、－ＣＦ$_3$、－ＣＮなど）で置換できる。

【０１７３】

本明細書中で使用する各表現（例えば、アルキル、ｍ、ｎなど）の定義は、任意の構造内で１回より多く起こるとき、同じ構造内の他の場所での定義とは無関係であると解釈される。

【０１７４】

「置換」または「で置換された」とは、このような置換が置換された原子および置換基の許容される原子価に従っていること、および置換によって安定な化合物（これは、例えば、再配列、環化、脱離などにより、自然に変換を受けることがない）を生じるという暗黙の条件を含むことが理解される。

【０１７５】

本明細書中で使用する「置換された」との用語は、有機化合物の全ての許容できる置換基を含むと意図される。広義の局面では、許容できる置換基は、有機化合物の非環式および環式、分枝および非分枝、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族置換基を含む。例証的な置換基には、例えば、上記のものが挙げられる。許容できる置換基は、適切な有機化合物に対して、１種またはそれ以上であり得、また、同一または異なり得る。本発明の目的のために、窒素のようなヘテロ原子は、水素置換基および／または本明細書中で記述した有機化合物の任意の許容できる置換基（これは、これらのヘテロ原子の原子価を満たす）を有し得る。本発明は、いずれの様式でも、有機化合物の許容できる置換基によって限定されるとは解釈されない。

【０１７６】

本発明の特定の化合物は、特定の幾何異性または立体異性形状で存在し得る。本発明は、全てのこのような化合物を意図しており、これらには、シス－およびトランス－異性体、Ｒ－およびＳ－鏡像異性体、ジアステレオマー、（Ｄ）－異性体、（Ｌ）－異性体、それらのラセミ混合物、およびそれらの他の混合物が挙げられ、それらは、本発明の範囲内に入る。アルキル基のような置換基には、追加の不斉炭素が存在し得る。全てのこのような異性体だけでなく、それらの混合物は、本発明に含まれると解釈される。特定の実施形

態では、本発明は、本明細書中で概説された構造のいずれかで表わされる化合物に関し、ここで、この化合物は、単一の立体異性体である。

【０１７７】

もし、例えば、本発明の化合物の特定の鏡像異性体が望ましいなら、それは、不斉合成により、またはキラル補助剤を使う誘導により調製され得、この場合、得られたジアステレオマー混合物は、分離され、その補助基は、開裂されて、純粋な所望鏡像異性体が得られる。あるいは、その分子が塩基性官能基（例えば、アミノ）または酸性官能基（例えば、カルボキシル）を含有する場合、ジアステレオマー塩は、適切な光学活性酸または塩基で形成され、続いて、それにより形成されたジアステレオマーは、当該技術分野で周知の分別結晶化またはクロマトグラフィー手段により分割され、引き続いて、純粋な鏡像異性体が回収される。

【０１７８】

上記の化合物の意図された等価物には、その化合物の有効性に悪影響を与えない置換基の１つまたはそれ以上の簡単な変更が行われた点以外ではそれに対応した化合物であって、それと同じ一般特性（例えば、抗シヌクレイノパチーファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物としての機能化）を有する化合物が挙げられる。一般に、本発明の化合物は、容易に利用可能な出発物質、試薬および通常の合成手順を使用して、例えば、下記のような一般的な反応スキームにより例示される方法によって、またはそれらの改良により、調製され得る。これらの反応では、また、変種を利用することも可能であり、これらは、それ自体公知であるが、ここでは言及しない。

【０１７９】

本発明の目的のために、化学元素は、元素周期表（Ｐｅｒｉｏｄｉｃ　Ｔａｂｌｅ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｅｌｅｍｅｎｔｓ）、ＣＡＳバージョン、Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ａｎｄ　Ｐｈｙｓｉｃｓ、第６７版、１９８６－８７（内表紙）に従って、同定される。

【０１８０】

別の局面では、本発明は、「薬学的に受容可能な」組成物を提供し、これらは、本明細書中で記述した化合物の１種またはそれ以上の治療有効量を含有し、１種またはそれ以上の薬学的に受容可能な担体（添加剤）および／または希釈剤と共に処方される。詳述するように、本発明の医薬組成物は、固体形状または液体形状で投与するために特別に処方され得、これには、以下に適合させたものが挙げられる：経口投与（例えば、ドレンチ（水性または非水性の溶液または懸濁液）、錠剤（例えば、口内、舌下および全身吸収のために標的化したもの）、巨丸剤、粉剤、顆粒、舌に適用するペースト；非経口投与（例えば、皮下、筋肉内、静脈内または硬膜外注射（例えば、滅菌溶液または懸濁液、または徐放処方）による）；局所塗布素（例えば、皮膚、肺または口腔に塗布されるクリーム、軟膏、または徐放パッチまたはスプレー）；膣内または直腸内（例えば、ペッサリー、クリームまたは発泡体として）；舌下；眼内；経皮；または鼻内、肺および他の粘膜表面。

【０１８１】

「薬学的に受容可能な」との語句は、本明細書中にて、信頼できる医学的判断の範囲内にて、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症なしで、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適切であり、合理的な利益／危険度比と釣り合った化合物、物質、組成物および／または剤形を意味するように、使用される。

【０１８２】

本明細書中で使用する「薬学的に受容可能な担体」との語句は、薬学的に受容可能な物質、組成物または媒体（例えば、液状充填剤もしくは固形充填剤、希釈剤、賦形剤、または溶媒カプセル化材料）であって、対象化合物を、ある臓器または身体部分から他の臓器または身体部分へと運搬または輸送することに関与しているものを意味する。各担体は、処方の他の成分と相溶性であり患者に有害ではないという意味で、「受容可能」でなければならない。薬学的に受容可能な担体として供することができる物質の一部の例には、以下が挙げられる：糖（例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース）；デンプン（

例えば、コーンスターチおよびジャガイモデンプン）；セルロースおよびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース）；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；滑石；賦形剤（例えば、カカオバターおよび座薬ワックス）；オイル（例えば、落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油）；グリコール（例えば、プロピレングリコール）；ポリオール（例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール）；エステル（例えば、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル）；寒天；緩衝剤（例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム）；アルギン酸；発熱物質非含有水；等張性生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；ｐＨ緩衝液；ポリエステル、ポリカーボネートおよび／またはポリ無水物；および医薬処方で使用される他の無毒の相溶性物質。

【０１８３】

本明細書中で設定するように、本発明の化合物の特定の実施形態は、塩基性官能基（例えば、アミノまたはアルキルアミノ）を含有し得、それゆえ、薬学的に受容可能な酸と薬学的に受容可能な塩を形成できる。「薬学的に受容可能な塩」との用語は、この点で、本発明の化合物の比較的に非毒性の無機酸および有機酸付加塩を意味する。これらの塩は、本発明の精製した化合物を、その遊離塩基形状で、適切な有機酸または無機酸と別々に反応させることにより、そして引き続いた精製中にて、そのように形成された塩を単離することにより、その投与ビヒクルまたは剤形製造プロセスにて、その場で調製できる。代表的な塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸、ステアリン酸、ラウリン酸、安息香酸、乳酸、リン酸、トシレート、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチレート、メシレート、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、およびラウリルスルホン酸塩などが挙げられる（例えば、Ｂｅｒｇｅら、（１９７７）「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ」、Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，６６：１－１９を参照のこと）。

【０１８４】

対象化合物の薬学的に受容可能な塩には、この化合物の通常の無毒塩または四級アンモニウム塩（例えば、無毒の有機酸または無機酸に由来のもの）が挙げられる。例えば、このような通常の無毒塩には、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸など）から誘導されたもの；および有機酸（酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イソチオン酸など）から調製された塩が挙げられる。

【０１８５】

言い換えれば、本発明の化合物は、１個またはそれ以上の酸性官能基を含有し得、それゆえ、薬学的に受容可能な塩基と共に薬学的に受容可能な塩を形成できる。「薬学的に受容可能な塩」との用語は、これらの場合、本発明の化合物の比較的に非毒性の無機および有機塩基付加塩を意味する。これらの塩は、同様に、精製した化合物を、その遊離酸形状で、適切な塩基（例えば、薬学的に受容可能な金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩）、アンモニア、または薬学的に受容可能な有機第一級、第二級または第三級アミンと別々に反応させることにより、その投与ビヒクルまたは剤形製造プロセスにて、その場で調製できる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、およびアルミニウム塩などが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる。（例えば、Ｂｅｒｇｅら（上記）を参照のこと）。

【０１８６】

湿潤剤、乳化剤および潤滑剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム）だけでなく、着色剤、離型剤、被覆剤、甘味料、調味料および香料、防腐剤および酸化防止剤もまた、これらの組成物中に存在できる。

【０１８７】

薬学的に受容可能な酸化防止剤の例には、以下が挙げられる：水可溶性酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン塩酸、硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど）；油溶性酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸パルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、α－トコフェロールなど）；および金属キレート化剤（例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、リン酸など）。

【０１８８】

本発明の処方物には、経口投与、鼻内投与、局所投与（口腔内投与および舌下投与を含めて）、直腸投与、膣内投与および／または非経口投与に適切なものが挙げられる。これらの処方は、好都合には、単位剤形で提供され得、そして薬学分野で周知の任意の方法により、調製され得る。単位剤形を生成するために担体物質と配合できる活性成分の量は、治療されるホスト、および特定の投与様式に依存して、変わる。単位剤形を生成するために担体物質と配合できる活性成分の量は、一般に、治療効果を生じる化合物の量である。一般に、１００％のうち、この量は、約１％～約９９％、好ましくは、約５％～約７０％、最も好ましくは、約１０％～約３０％の活性成分の範囲である。

【０１８９】

特定の実施形態では、本発明の処方物は、シクロデキストリン、リポソーム、ミセル形成剤（例えば、胆汁酸）および重合体担体（例えば、ポリエステルおよびポリ無水物）からなる群から選択される賦形剤と、本発明の化合物とを含有する。特定の実施形態では、前記処方物は、本発明の化合物を経口的に利用可能にする。

【０１９０】

これらの処方物または組成物を調製する方法は、本発明の化合物を、この担体および必要に応じて、１種またはそれ以上の補助成分と会合させる工程を包含する。一般に、これらの処方物は、本発明の化合物を液状担体または微細に分割した固形担体またはそれらの両方と均一かつ密接に会合させることにより、次いで、必要なら、その生成物を成形することにより、調製される。

【０１９１】

経口投与に適切な本発明の処方物は、カプセル、カシュ剤、丸薬、錠剤、薬用ドロップ（味付け基剤（通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント）を使用する）、粉剤、顆粒の形態であり得るか、または水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液、または水中油形もしくは油中水形乳濁液、またはエリキシル剤もしくはシロップ、または香錠（不活性基剤（例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア）を使用する）および／またはうがい薬などであり得、各々は、活性成分として、所定量の本発明の化合物を含有する。本発明の化合物はまた、巨丸剤、舐剤またはペーストとして、投与され得る。

【０１９２】

経口投与用の本発明の固形剤形（カプセル、錠剤、丸薬、糖衣錠、粉剤、顆粒など）では、その活性成分は、１種またはそれ以上の薬学的に受容可能な担体（例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二ナトリウム、および／または以下のいずれかと混合される：充填剤または増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトールおよび／またはケイ酸）；結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアカシア）；加湿剤（例えば、グリセリン）；崩壊剤（例えば、寒天－寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカのデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩および炭酸ナトリウム）；溶液緩染剤（例えば、パラフィン）；吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）；湿潤剤（

例えば、セチルアルコール、グリセロールモノステアレート、および非イオン性界面活性剤）；吸収剤（例えば、カオリンおよびベントナイト粘土）；滑沢剤（例えば、滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物）；および着色剤。カプセル、錠剤および丸薬の場合、これらの医薬組成物はまた、緩衝剤を含有し得る。類似の形式の固形組成物はまた、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤だけでなく高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する軟殻および硬殻ゼラチンカプセルにおいて、充填剤として、使用され得る。

【０１９３】

錠剤は、必要に応じて、１種またはそれ以上の補助成分と共に、圧縮または成形により、製造され得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、グリコール酸ナトリウムデンプンまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤または分散剤を使用して、調製され得る。成形錠剤は、粉末化化合物の混合物が不活性液状希釈剤で湿らされる適切な機械にて、製造され得る。

【０１９４】

本発明の医薬組成物の錠剤および他の固形剤形（例えば、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒）は、必要に応じて、被覆および外殻（例えば、腸溶性被覆、および製薬処方分野で周知の他の被覆）と共に、保存または調製され得る。それらはまた、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（所望の放出プロフィールを得るために割合を変える際に）、他の高分子マトリックス、リポソームおよび／または微小球体を使用して、その中の活性成分の遅延放出または制御放出を生じるように、処方され得る。それらは、急速放出用に処方され得る（例えば、凍結乾燥）。それらは、例えば、細菌保持フィルターで濾過することにより、または使用直前に滅菌固形組成物（これらは、滅菌水、または他のある種の無菌注射可能媒体に溶解できる）の形態で滅菌剤と混合することにより、滅菌され得る。これらの組成物はまた、必要に応じて、不透明化剤を含有し得、活性成分のみを放出する組成物であり得るか、必要に応じて、遅延様式で、優先的に、消化管の一部にあり得る。使用され得る包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが挙げられる。この活性成分はまた、もし適切なら、１種またはそれ以上の上記賦形剤とのマイクロカプセル化形状であり得る。

【０１９５】

本発明の化合物を経口投与する液状剤形には、薬学的に受容可能な乳濁液、マイクロ乳濁液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が挙げられる。上記活性成分に加えて、これらの液状剤形は、当該技術分野で通常使用される特定の不活性希釈剤（例えば、水または他の溶媒）、可溶化剤および乳化剤（例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、オイル（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセリン、テトラヒドロフラニルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物）を含有し得る。

【０１９６】

不活性希釈剤のほかに、これらの経口組成物はまた、補助剤、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、調味料、着色剤、香料および防腐剤を含有できる。

【０１９７】

これらの活性化合物に加えて、懸濁液は、懸濁剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天－寒天およびトラガカント、およびそれらの混合物を含有し得る。

【０１９８】

直腸投与または膣内投与用の本発明の医薬組成物の処方物は、坐薬として提供され得、これは、１種またはそれ以上の本発明の化合物と、１種またはそれ以上の適切な非刺激性

賦形剤または担体（これは、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、座薬ワックスまたはサリチル酸塩を含有する）と混合することにより調製され得、室温で固体であるが、体温では液状となり、従って、直腸腔または膣腔で融けて、この活性成分を放出する。

【０１９９】

膣内投与に適切な処方物には、また、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡剤または噴霧製剤が挙げられ、これらは、当該技術分野で公知の適切な担体を含有する。

【０２００】

本発明の化合物を局所投与または経皮投与する剤形には、粉剤、噴霧剤、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチおよび吸入剤が挙げられる。この活性化合物は、無菌条件下にて、薬学的に受容可能な担体、および必要であり得る任意の防腐剤、緩衝剤または推進剤と混合され得る。

【０２０１】

これらの軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、本発明の活性成分に加えて、賦形剤（例えば、動物性脂肪および植物性脂肪、オイル、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物）を含有し得る。

【０２０２】

粉剤および噴霧剤は、本発明の化合物に加えて、賦形剤（例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物）を含有し得る。噴霧剤は、さらに、通例の推進剤（例えば、クロロフルオロハイドロカーボンおよび揮発性非置換炭化水素（例えば、ブタンおよびプロパン））を含有できる。

【０２０３】

経皮パッチは、さらに、本発明の化合物を体内に制御送達するという利点がある。この化合物を適切な媒体に溶解または分散すると、このような剤形が製造できる。この化合物が皮膚を横切る流動を高めるために、吸収向上剤もまた、使用できる。速度制御膜を提供するか、またはこの活性化合物を高分子マトリックスまたはゲルに分散するか、いずれかにより、このような流動速度が制御できる。

【０２０４】

眼科処方、眼軟膏、粉剤、溶液などもまた、本発明の範囲内であると考慮される。

【０２０５】

非経口投与に適切な本発明の医薬組成物は、以下と組み合わせて、１種またはそれ以上の本発明の化合物を含有する：１種またはそれ以上の薬学的に受容可能な無菌等張性水性または非水性溶液、分散液、懸濁液または乳濁液、または無菌粉末であって、これは、使用直前に、無菌注射可能溶液または分散液に再構成され得、糖、アルコール、酸化防止剤、緩衝液、静菌剤、溶質（これは、その処方を、予定した受容者の血液と等張性にする）または懸濁剤またては増粘剤を含有し得る。

【０２０６】

本発明の医薬組成物中で使用され得る適切な水性および非水性担体の例には、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）およびそれらの適切な混合物、植物油（例えば、オリーブ油）、および注射可能有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）が挙げられる。適切な流動性は、例えば、被覆物質（例えば、レシチン）を使用することにより、分散液の場合、必要とされる粒径を維持することにより、また、界面活性剤を使用することにより、維持できる。

【０２０７】

これらの組成物はまた、補助剤（例えば、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤）を含有し得る。微生物の作用の阻止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸など）を含有させることにより、保証され得る。

これらの組成物に等張剤（例えば、糖、塩化ナトリウムなど）を含有させることもまた、望まれ得る。それに加えて、注射可能医薬品形態の長期間にわたる吸収は、吸収を遅らせる試薬（例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン）を含有させることにより、引き起こされ得る。

【０２０８】

ある場合には、薬剤の効果を長くするために、皮下注射または筋肉内注射からの薬剤の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶性物質または非晶質物質の液状懸濁液を使用することにより、達成され得る。次いで、この薬剤の吸収速度は、その溶解速度に依存しており、これは、順に、結晶サイズおよび結晶形状に依存し得る。

【０２０９】

あるいは、非経口投与した薬剤形状の遅延吸収は、その薬剤をオイル媒体に溶解または懸濁することにより、達成される。

【０２１０】

注射可能デポー形態は、生物分解性重合体（例えば、ポリ乳酸－ポリグリコリド）中にて、対象化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することにより、製造される。薬剤と重合体との比、および使用する特定の重合体の性質に依存して、その薬剤放出速度は、制御できる。他の生物分解性重合体の例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射可能処方はまた、この薬剤をリポソームまたはマイクロ乳濁液（これらは、体組織と相溶性である）に取り込むことにより、調製される。

【０２１１】

特定の実施形態では、化合物または医薬製剤は、経口投与される。他の実施形態では、この化合物または医薬製剤は、静脈内投与される。代替投与経路には、舌下、筋肉内および経皮投与が挙げられる。

【０２１２】

本発明の化合物は、医薬品としてヒトおよび動物に投与するとき、それ自体で、または医薬組成物（これは、例えば、薬学的に受容可能な担体と組み合わせて、０．１～９９．５％（さらに好ましくは、０．５～９０％）の活性成分を含有する）として、投与できる。

【０２１３】

本発明の製剤は、経口的、非経口的、局所的または直腸的に、投与され得る。それらは、もちろん、各投与経路に適切な形態により、投与される。例えば、それらは、錠剤またはカプセル形態で、注射、注入または吸入による注射、吸入、眼ローション、軟膏、座薬などの投与により、ローションまたは軟膏により局所的に、また、座薬により直腸的に、投与される。経口投与が好ましい。

【０２１４】

本明細書中で使用する「非経口投与」および「非経口的に投与する」との語句は、通常、注射による経腸投与および局所投与以外の投与様式を意味し、これには、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経胸腔、皮下、関節内、角質下、くも膜下、脊髄内および胸骨内への注射および注入が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２１５】

本明細書中で使用する「全身投与」および「全身的に投与する」、「末梢投与」および「末梢的に投与する」との語句は、化合物、薬剤または他の物質の直接的な中枢神経系への投与以外の投与を意味し、その結果、それは患者の系に入り、これにより代謝および他の類似のプロセスを受ける（例えば、皮下投与）。

【０２１６】

これらの化合物は、治療用に、任意の適切な投与経路により、ヒトおよび動物に投与され得、これには、例えば、粉末、軟膏または点眼液による場合、経口的に、鼻内的（例えば、噴霧による）、直腸的、膣内的、非経口的、大槽内的および局所的（口腔内および舌下を含めて）に、投与され得る。

【０２１７】
選択した投与経路にかかわらず、本発明の化合物（これは、適切な水和形態および／または本発明の医薬組成物で、使用され得る）は、当業者に公知の通常の方法により、薬学的に受容可能な剤形に処方される。
【０２１８】
本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投薬量レベルは、特定の患者、組成物および投与様式に対して、その患者に有害となることなく、所望の治療応答を達成するのに有効な活性成分の量を得るために、変えられ得る。
【０２１９】
選択される投薬量レベルは、種々の要因に依存しており、これには、使用する本発明の特定の化合物、それらのエステル、塩またはアミドの活性、投与経路、投与時間、処置の持続時間、使用する特定の化合物の排泄速度または代謝速度、使用する特定の化合物と併用される他の薬剤、化合物および／または物質、治療する患者の年齢、性別、体重、病気、一般的な健康状態および以前の病歴、および医学分野で周知の類似の要因が挙げられる。
【０２２０】
通常の技術を有する医師または獣医師は、必要な医薬組成物の有効量を容易に決定して処方できる。例えば、医師または獣医師は、その医薬組成物で使用される本発明の化合物の用量を、所望の治療効果を得るために必要な量より少ないレベルで開始でき、所望の効果が達成されるまで、その投薬量を徐々に多くできる。
【０２２１】
いくつかの実施形態では、本発明の化合物または医薬組成物は、シヌクレイノパチー被験体に、長期にわたって、供給される。長期治療には、長期間にわたるいずれかの様式の繰り返し投与（例えば、１ヶ月以上、１ヶ月と１年の間、１年以上、またはそれより長期にわたる繰り返し投与）が挙げられる。多くの実施形態では、長期治療は、本発明の化合物または医薬組成物を、シヌクレイノパチー被験体の生涯にわたって、繰り返し投与することを含む。好ましい長期治療は、例えば、１日１回以上、１週間に１回以上、または１ヶ月に１回以上の規則正しい投与を含む。一般に、本発明の化合物の適切な用量（例えば、毎日用量）は、治療効果を生じるのに有効な最低の用量である化合物の量である。このような有効用量は、一般に、上記要因に依存している。一般に、患者に対する本発明の化合物の用量は、指示した効果のために使用するとき、約０．０００１～約１００ｍｇ／体重１ｋｇ／日である。好ましくは、その毎日用量は、０．００１～５０ｍｇの化合物／体重１ｋｇ、さらにより好ましくは、０．０１～１０ｍｇの化合物／体重１ｋｇである。しかしながら、それより少ない量または多い量は、使用できる。いくつかの実施形態では、被験体に投与される用量は、年齢、疾患の進行、体重または他の要因が原因で被験体の生理機能が変化すると共に、変えられ得る。
【０２２２】
もし望ましいなら、この活性化合物の有効毎日用量は、必要に応じて、単位剤形で、その日全体にわたって、適切な間隔で、別々に投与される２個、３個、４個、５個、６個またはそれ以上の副用量として、投与され得る。
【０２２３】
本発明の化合物を単独で投与することは可能であるものの、その化合物を上記のように医薬処方（組成物）として投与することが好ましい。
【０２２４】
本発明に従った化合物は、他の医薬から類推して、ヒトまたは動物の医薬で使用する任意の便利な様式で投与するように、処方され得る。
【０２２５】
本発明にしたがって、神経状態または神経疾患を処置するための化合物は、この化合物が血液脳関門（ＢＢＢ）を通過することを助ける方法を使用して、処方または投与され得る。脊椎動物の脳［およびＣＮＳ］は、身体内のいかなる他の器官におけるものとも似て

いない、特有の毛細管系を有する。特有の毛細管系は、血液脳関門（ＢＢＢ）を構成する形態学的特徴を有する。血液脳関門は、血液から脳組織内空間を分離する全系的な（ｓｙｓｔｅｍ－ｗｉｄｅ）細胞膜として働く。

【０２２６】

ＢＢＢを構築する脳の毛細管の特有の形態学的特徴は、（ａ）脳の毛細管の内皮を事実上全て一緒に固定化する、上皮様の高耐性接着結合、および（ｂ）わずかなピノサイトーシスまたは経内皮チャネル（末梢器官内皮において豊富である）である。血液脳関門の特有の特徴のため、身体内の他の組織に容易に接近し得る親水性の薬物およびペプチドは、脳への侵入が妨害されるか、またはその脳内侵入速度ならびに／もしくは脳内蓄積速度が非常に低い。

【０２２７】

本発明の一局面において、ＢＢＢを通過するファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物は、シヌクレイノパチーを処置するために特に有用である。一実施形態において、非荷電（例えば、正に荷電していない）および／または非脂肪親和性であるファルネシルトランスフェラーゼインヒビターは、荷電した（例えば、正に荷電した）化合物および／または脂肪親和性化合物よりも高い有効性で、ＢＢＢを通過し得ることが期待される。それゆえ、本発明の化合物のいくつかは、容易にＢＢＢを通過し得ることが当業者により認識される。あるいは、本発明の化合物は、例えば、これらをより低い親水性にさせ、そしてより容易にＢＢＢを通過させ得る種々の置換基（ｓｕｂｓｔｉｔｕｅｎｔ）の付加により、改変され得る。

【０２２８】

種々の戦略が、その他の方法では血液脳関門を通過し得ない薬物を脳に導入するために開発されてきた。広範に使用される戦略は、薬物が直接脳に送達される、侵襲性手順を含む。１つのこのような手順は、血液脳関門をバイパスし、そして脳に直接薬物を送達するための、脳室系へのカテーテルの移植である。これらの手順は、髄膜に対する偏向を有する脳疾患（例えば、脳への白血病の関与（米国特許第４，９０２，５０５号、その全体が参考として本明細書において援用される））の処置において使用されてきた。

【０２２９】

脳室への薬物の直接送達のための侵襲性手順は数例の成功を収めたが、これらは、脳組織の皮相領域にのみ、薬物を分布させ得、脳内の深部の構造には分布させ得ないことに限定される。さらに侵襲性手順は、患者に有害である可能性がある。

【０２３０】

血液脳関門を迂回する他のアプローチは、薬物の潜在化（ｌａｔｅｎｔｉａｔｉｏｎ）または脂溶性薬物への親水性薬物の変換を含む薬理学ベースの手順を利用する。潜在化アプローチの大部分は、薬物をより脂溶性にさせ、その結果より容易に血液脳関門を通過し得るように、薬物上のヒドロキシル基、カルボキシル基および第一級アミン基をブロックする工程を包含する。

【０２３１】

薬物に対するＢＢＢの透過性を増加させる別のアプローチは、血液脳関門を一過的に開け、親水性薬物の通過を可能にする高浸透圧物質の動脈内注入を含む。しかしながら、高浸透圧物質は、潜在的に毒性であり、血液脳関門を損傷させ得る。

【０２３２】

本発明のペプチド組成物は、親水性ペプチド薬物が輸送可能なペプチドに結合され、親水性ペプチド単体に比べ非常に高い速度で、トランスサイトーシスにより血液脳関門を通過し得るキメラのペプチドを使用して投与され得る。適切な輸送可能なペプチドとしては、ヒストン、インスリン、トランスフェリン、インスリン様成長因子Ｉ（ＩＧＦ－Ｉ）、インスリン様成長因子ＩＩ（ＩＧＦ－ＩＩ）、塩基性アルブミンおよびプロラクチンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２３３】

抗体は、本発明の組成物の送達のための別の方法である。例えば、脳の毛細管内皮細胞

上に存在するトランスフェリンレセプターと反応性である抗体は、神経薬学的（ｎｅｕｒｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）因子と結合され得、抗体－神経薬学的因子結合体（米国特許第５，００４，６９７号、その全体が参考として本明細書において援用される）を生成し得る。この方法は、この抗体が脳の毛細管内皮細胞上のトランスフェリンレセプターに結合し、そして神経薬学的因子が、薬学的な活性形態で血液脳関門を越えて輸送される条件下で実施される。脳への抗体の取り込みまたは輸送はまた、この抗体のカチオン化して、約８．０～約１１．０の間の等電点を有するカチオン化抗体を形成することにより大幅に増大され得る（米国特許第５，５２７，５２７号、その全体が参考として本明細書において援用される）。

【０２３４】

リガンド－神経薬学的因子融合タンパク質は、宿主への組成物の送達のために有用な別の方法である（米国特許第５，９７７，３０７号、その全体が参考として本明細書において援用される）。リガンドは、脳の毛細管内皮細胞レセプターと反応性である。この方法は、このリガンドが脳の毛細管内皮細胞上のレセプターに結合し、そして神経薬学的因子が、薬学的な活性形態で血液脳関門を越えて輸送される条件下で実施される。いくつかの実施形態において、リガンド－神経薬学的因子融合タンパク質（リガンド結合特徴と神経薬学的特徴との両方を有する）は、遺伝子工学技術を使用することにより、連続した一続きのタンパク質として生成され得る。血液脳関門を通過して送達されるべきタンパク質、ポリペプチドまたはペプチドをコードするＤＮＡに融合させた、リガンドをコードするＤＮＡを含む遺伝子構築物が調製され得る。リガンドをコードする配列およびこの因子をコードする配列は、所望の融合タンパク質の適切な発現に適した様式で、発現ベクターに挿入される。遺伝子融合は、リガンド部分と神経薬学的因子部分との両方を含む連続した一続きのタンパク質分子として発現される。

【０２３５】

血液脳関門の透過性は、血液脳関門アゴニスト（例えば、ブラジキニン（米国特許第５，１１２，５９６号、その全体が参考として本明細書において援用される）またはレセプター媒介性透過剤（ｐｅｒｍｅａｂｉｌｉｚｅｒ）（ＲＭＰ）と呼ばれるポリペプチド（米国特許第５，２６８，１６４号、その全体が参考として本明細書において援用される）を投与することにより増大され得る。外因性分子は、皮下注射、静脈内注射または筋内注射によってか、あるいは身体組織（例えば、消化管、呼吸器系または皮膚）を介した吸収によって非経口的に宿主の血流へ投与され得る。この分子が投与される形態（例えば、カプセル、錠剤、溶液、乳剤）は、少なくとも一部において、それが投与される経路に依存する。宿主の血流への外因性分子の投与および血液脳関門透過性アゴニストの静脈内注射は、同時にか、または正しい周期で連続的に生じ得る。例えば、治療薬物は、錠剤形態で経口投与され得、一方で血液脳関門透過性アゴニストの静脈内投与は、後で（例えば、３０分後と数時間後との間）与えられる。このことは、アゴニストが投与されて薬物に対する血液脳関門の透過性を増大させる前に、薬物が胃腸管において吸収され、そして血流により取り込まれる時間を与える。他方では、血液脳関門透過性アゴニスト（例えば、ブラジキニン）は、薬物の静脈内注射の前にか、またはそれと同時に投与され得る。それゆえ、用語「同時投与」は、本明細書において、血液脳関門の透過性を増大させることと血液から中枢神経系の細胞への外因性分子の最大限の通過を可能にすることとの同時の効果を生じるための、血液内において有意な濃度を達成する時機に、血液脳関門のアゴニストおよび外因性分子が投与されることを意味するように使用される。

【０２３６】

他の実施形態において、本発明の化合物は、脂肪酸キャリアと共に（そして、必要に応じて別の神経刺激薬物と共に）プロドラッグとして処方され得る。プロドラッグは、胃および血流の両方の環境において安定であり、そして消化によって送達され得る。プロドラッグは、容易に血液脳関門を通過する。プロドラッグは、好ましくは、薬物単独での脳浸透指数（ｂｒａｉｎ　ｐｅｎｅｔｒａｔｉｏｎ　ｉｎｄｅｘ）の少なくとも２倍の脳浸透指数を有する。一旦、中枢神経系に入ると、プロドラッグ（好ましくは不活性である）は

、脂肪酸キャリアとファルネシルトランスフェラーゼインヒビターと（必要に応じて、別の薬物と）に加水分解される。キャリアは、好ましくは中枢神経系の正常な成分であり、そして不活性かつ無毒性である。一旦、脂肪酸キャリアから放出されると、化合物および／または薬物は活性になる。好ましくは、脂肪酸キャリアは、約１６個と約２６個の間の炭素原子、より好ましくは、約２０個と約２４個の間の炭素原子を有する、部分的に飽和した直鎖分子である。脂肪酸キャリアの例は、米国特許第４，９３９，１７４号、同第４，９３３，３２４号、同第５，９９４，９３２号、同第６，１０７，４９９号、同第６，２５８，８３６号および同第６，４０７，１３７号（これらの開示は、その全体について参考として、本明細書において援用される）において提供される。

【０２３７】

本発明の因子の投与は、予防目的または治療目的のためであり得る。予防的に提供される場合、この因子は、アルツハイマー病の症状のような疾患症状より先に提供される。この因子の予防的な投与は、症状の発症を防止またはその発症率を軽減する役割を果たす。治療的に提供される場合、この因子は、実際の疾患の症状の出現の際に（またはその直後に）提供される。いくつかの実施形態において、この因子の治療投与は、アルツハイマー病の重症度と持続期間とを軽減する役割を果たす。

【０２３８】

本発明のこれらの実施形態および他の実施形態の機能および利点は、以下に記載される実施例から、より十分に理解される。以下の実施例は、本発明の利益を例示するために意図され、本発明の全範囲を実証するものではない。

【実施例】

【０２３９】

（実験手順）

組織培養：全ての細胞株を、ＡＴＣＣから取得した。ＳＨ－ＳＹ５ＹおよびＣｏｓ－７を、１０％　ＦＢＳ　ＤＭＥＭ（Ｓｉｇｍａ）で増殖させた。細胞を、実験（トランスフェクション、代謝の標識および薬物処理を含む）の前日に分けた。

【０２４０】

タンパク質および抗体：ＵＣＨ－Ｌ１改変体を、公開手順にしたがって精製した。シヌクレイン抗体（ＳＹＮ－１）を、Ｓｉｇｎａｌ　Ｔｒａｎｓｄｕｃｔｉｏｎ　Ｌａｂから購入した。アクチン抗体およびＦＬＡＧ抗体（Ｍ２）は、Ｓｉｇｍａから購入した。ＵＣＨ－Ｌ１抗体（抗ＰＧＰ　９．５）は、Ｃｈｅｍｉｃｏｎから購入した。

【０２４１】

化学薬品：ＦＴＩ－２７７およびラクタシスチン（ｌａｃｔａｃｙｓｔｉｎ）を、Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍから購入した。架橋試薬ＤＥは、Ｐｉｅｒｃｅから購入した。ＤＭＥＭおよびＭＥＭを、Ｇｉｂｃｏから購入した。全ての他の物質を、Ｓｉｇｍａから購入した。

【０２４２】

プラスミド：Ｃ２２０Ｓ　ｃＤＮＡを、ＰＣＲ　部位特異的突然変異誘発により生成した。ＰＣＲのために、５’プライマーは、ｕｃｈｆｏｒｗ、配列番号１（ＣＴＡＡＡＧＣＴＴＡＴＧＣＡＧＣＴＣＡＡＧＣＣＧＡＴＧＧＡＧ）であり、そして３’プライマーは、ｕｃｈｃ２２０ｓ、配列番号２（ＣＴＡＡＧＡＣＴＣＧＡＧＴＴＡＧＧＣＴＧＣＣＴＴＧＣＴＧＡＧＡＧＣ）であった。Ｗｔ　ＵＣＨ－Ｌ１を、テンプレートとして扱った。ＰＣＲフラグメントを、ｐｃＤＮＡベクターに挿入した。Ｓ１８ＹＣ２２０Ｓ変異体のために、Ｓ１８Ｙ　ＵＣＨ－Ｌ１を、ＰＣＲにおけるテンプレートとして扱った。ＦＬＡＧタグ付きＵＣＨ－Ｌ１のために、５’プライマーは、ＦＬＡＧｕｃｈｆｏｒｗ、配列番号３（ＣＴＡＡＡＧＣＴＴＡＴＧＧＡＣＴＡＣＡＡＧＧＡＴＧＡＣＧＡＣＧＡＣＡＡＡＧＡＴＧＣＡＧＣＴＣＡＡＧＣＣＧＡＴＧＧＡＧ）であり、そして３’プライマーは、ｕｃｈｒｅｖ、配列番号４（ＡＴＣＣＴＣＧＡＧＴＴＡＧＧＣＴＧＣＣＴＴＧＡＣＧＡＧＡＧＣ）であった。Ｗｔ　ＵＣＨ－Ｌ１またはＣ２２０Ｓを、テンプレートとして扱った。ＰＣＲフラグメントを、精製し、ｐｃＤＮＡベクターに挿入した。ＦＬＡＧタグ付きＵＣＨ－Ｌ３

のために、５’プライマーは、Ｌ３ＨｉｎｄＩＩＩ、配列番号５（ＣＴＡＡＡＧＣＴＴＡＴＧＧＡＣＴＡＣＡＡＧＧＡＴＧＡＣＧＡＣＧＡＣＡＡＡＧＡＴＧＧＡＧＧＧＴＣＡＡＣＧＣＴＧＧＣＴＧ）であり、３’プライマーは、Ｌ３ＸｈｏＩＳＡＡ、配列番号６（ＡＴＣＣＴＣＧＡＧＣＴＡＴＧＣＴＧＣＡＧＡＡＡＧＡＧＣＡＡＴＣＧＣＡ）であった。ＵＣＨ－Ｌ３　ＣＫＡＡ改変体のために、５’プライマーは、Ｌ３　ＨｉｎｄＩＩＩであり、３’プライマーは、Ｌ３ＸｈｏＩＣＫＡＡ、配列番号７（ＡＴＣＣＴＣＧＡＧＣＴＡＴＧＣＴＧＣＣＴＴＡＧＡＡＡＧＡＧＣＡＡＴＣＧＣＡＴＴＡＡＡＴＣ）であった。

【０２４３】

α－シヌクレイン分解アッセイ：リフィタミン（Ｌｉｐｈｉｔａｍｉｎｅ）２０００を、ＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎのプロトコールにしたがってＣＯＳ－７細胞をトランスフェクトするために使用した。トランスフェクトした細胞を、３７℃で４８時間培養し、次に３５μＭ　ラクタシスチンまたはＤＭＳＯで処理した。２４時間のインキュベーション後、細胞をＴｒｉｓ緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、２％　ＳＤＳ、０．１％　ＮＰ－４０）で溶解し、そしてＳＤＳ－ＰＡＧＥ、続いて定量的ウェスタンブロットに供した。

【０２４４】

ＳＶ画分の塩処理および界面活性剤処理：ＳＶ画分を、他に記載されるように調製した。ＳＶを、氷上で３０分間、意図された濃度での種々の塩または１％　Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００または塩および界面活性剤を含まないコントロールと共にインキュベートした。処置したＳＶを、３０分間、１００，０００ｇでペレット化した。上清およびペレットを、ＳＤＳ－ＰＡＧＥおよびウェスタンブロットに供した。

【０２４５】

膜の分画：細胞を、スクレーピングにより回収し、ＰＢＳで洗浄した。細胞のペレットを、プロテアーゼインヒビターカクテル（Ｓｉｇｍａ）を補充した溶解緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣ１、１ｍＭ　ＥＤＴＡ）中に懸濁し、２６Ｇ針に１０回通過させることによりホモジェナイズした。懸濁物を、５分間、６００ｇで回転することにより清澄化した。清澄化した懸濁物を、２時間、１００，０００ｇで超遠心し、膜と細胞質ゾルとに分離した。膜画分を、洗浄緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、１ｍＭ　ＥＤＴＡ、１Ｍ　ＮａＣｌ）で洗浄し、各回、卓上遠心機でペレット化した。

【０２４６】

２Ｄ電気泳動：細胞の全タンパク質の単離のために、上記のように維持した培養ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞を、氷冷ＰＢＳでリンスした。細胞を、プロテアーゼインヒビターカクテルを補充した１ｍｌ　ｄＳＤＳ緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ８．０、０．１％　ＳＤＳ）により溶解した。溶解物を、３分間煮沸し、そして、記載されるようにＤｎａｓｅとＲｎａｓｅとで処理した。溶解物を、少なくとも２時間、氷冷アセトンで沈殿させ、ペレットを、２Ｄサンプル緩衝液（８Ｍ　尿素、０．５％　ＣＨＡＰＳ、０．２％　ＤＴＴ、０．５％　ＩＰＧ緩衝液、０．００２％　ブロモフェノールブルー）により再懸濁した。２Ｄ電気泳動を、製造者（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ）のプロトコールにしたがって実行した。７ｃｍ　ｐＨ　４－７　ストリップを使用した。ＳＨ－ＳＹ５Ｙ膜画分については、培養ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞を、冷ＰＢＳでリンスし、溶解緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ８．０、１ｍＭ　ＺｎＡｃ２、２５０ｍＭ　ショ糖）で回収した。溶解物を、２５Ｇ針に数回通過させ、５分間、１０００ｇで回転させた。上清を、２時間、２００，０００ｇで遠心分離した。ペレットを、溶解緩衝液で頻繁に洗浄し、冷アセトンで抽出した。ペレットを、２Ｄサンプル緩衝液により再懸濁した。

【０２４７】

ウイルス感染：ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞におけるウイルス感染およびＭＴＴアッセイ：公開手順にしたがって、ウイルスを増幅させ、精製した。ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞を、１００ｍｍペトリ皿上で増殖させ、７５のＭ．Ｉ．Ｏでのウイルス感染の前に、３～５日間、１００ｎＭ　ＲＡで誘導した。ウイルスを、所望のＭ．Ｉ．Ｏまで、ＤＰＢＳで希釈した。４時間のインキュベーション後、１０ｍｌの増殖培地を添加した。第二日目に、細胞を、９６ウェルプレートに分け、続く４８時間、化合物で処理した。各ウェルにおける増殖培地を

、５μｇ／ｍｌ　ＭＴＴを含む増殖培地で置換した。培地を３時間のインキュベーション後に除去し、２００μｌ　イソプロパノール（０．０４Ｎ　ＨＣｌ）を、各ウェルに添加した。シグナルを、５７０ｎｍで読み取った。

【０２４８】

生存細胞の計数：記載される時点で、ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞を、１分間、１００μｌ　トリプシン－ＥＤＴＡでトリプシン処理し、４００μｌ増殖培地で中和化した。細胞懸濁物を、増殖培地中の０．２ｍｌの細胞、０．３ｍｌのＨＢＳＳおよび０．５ｍｌの０．４％　トリパンブルー溶液を混合することにより作製した。生存細胞数を、標準的な細胞計数チャンバーにより数えた。

【０２４９】

ウェスタンブロット：ＮＣメンブレンへのＳＤＳゲルの移送に続いて、全てのメンブレンを、ＴＢＳＴ（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．４、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、０．１％　Ｔｗｅｅｎ　２０）中の５％　脱脂乳でブロッキングした。これらのメンブレンを、ＴＢＳＴ中の１％　ＢＳＡとともに一次抗体で一晩インキュベートし、ＴＢＳＴで３回洗浄し、そしてホースラディシュペルオキシダーゼ結合二次抗体（Ｐｒｏｍｅｇａ）で１時間インキュベートした。結合した抗体を、増強された化学発光（ＮＥＭ）を使用して検出した。

【０２５０】

（実施例１：ＵＣＨ－Ｌ１は、インビボおよび細胞培養物内でファルネシル化される）

ＵＣＨ－Ｌ１配列は、そのＣ末端において、配列ＣＸＸＸ（コンセンサスのファルネシル化部位）を含む。この配列は、ＵＣＨ－Ｌ３において存在しない。この配列がインビボで修飾される可能性を調べた。まず、以前に報告されたラット脳由来のＵＣＨ－Ｌ１とシナプス小胞との会合の化学的な性質を、調査した。

【０２５１】

この結果を図１、パネル（Ａ）に示す：ＳＶからのシナプシンＩ、シナフィシン（ｓｙｎａｐｈｙｓｉｎ）およびＵＣＨ－Ｌ１の解離に対する、種々の量の塩および非イオン性界面活性剤の影響を、ＫＣｌ、ＮａＣｌ、$MgCl_2$または１％　Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００のいずれかを用いて、ＳＶ画分のアリコートを処理することにより分析した。膜画分および可溶性画分を、遠心分離により分離し、各画分をＳＤＳ－ＰＡＧＥ、それに続くウェスタンブロットに供した。ａ（シナプシンＩ）、ｃ（シナフィシン）およびｅ（ＵＣＨ－Ｌ１）は、ペレット由来であり、そしてｂ（シナプシン１）、ｄ（シナフィシン）およびｆ（ＵＣＨ－Ｌ１）は、上清画分である。シナプシン（図１、パネルＡ、列ａおよび列ｂ）と異なり（これは内在性膜タンパク質ではない）、そしてシナプトフィシン（列ｃおよび列ｄ）と同様に、ＵＣＨ－Ｌ１（列ｅおよび列ｆ）は、塩濃度を上昇させても、小胞画分から分離され得なかった。界面活性剤による処理のみが、ＵＣＨ－Ｌ１を十分に可溶化した。このことは、そのファルネシル化と矛盾しない。

【０２５２】

２次元ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル電気泳動によるＳＨ－ＳＹ５Ｙ神経芽腫細胞由来の種々の画分の分析（ラット脳から同様の結果、示さず）は、全ホモジネートにおいて、２つの主要な種および２つの微量な種、ならびに膜会合画分において１種を示した（図１、パネル（Ｂ）：ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞において２Ｄ電気泳動分析、それに続くウェスタンブロットを使用して検出される、２つより多いＵＣＨ－Ｌ１の形態が存在した（ゲルａ）。これらのうちの１つ（白抜きの矢印）のみが、膜に会合する（ゲルｂ）。ＦＴＩ－２７７によるＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞の処理（ゲルｄ）は、ＤＭＳＯ（ゲルｃ）により処置した細胞と比較して、細胞質ゾルのＵＣＨ－Ｌ１（黒塗りの矢印）の量に影響することなく、膜に結合するＵＣＨ－Ｌ１（白抜きの矢印）の量において有意な低下をもたらす。この種は、おそらく、完全にプロセシングされた種（ファルネシル化、切断およびＣ末端メチル化された種）であった。

【０２５３】

この仮定と矛盾することなく、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビターＦＴＩ－

２７７による細胞の処理は、膜に会合した種の量を低下させた。さらに、ＵＣＨ－Ｌ１を含む種は、全細胞の溶解物から、抗ファルネシル抗体（Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ）により免疫沈降された。最終的に、１４Ｃ－メバロン酸または３Ｈ－ファルネソールによる細胞の処理は、ＵＣＨ－Ｌ１への放射標識の取り込みをもたらした（図１、パネル（Ｃ））。ＵＣＨ－Ｌ１は、インビボで［^{14}Ｃ］メバロン酸塩（ゲルａ）および［^{3}Ｈ］ファルネソール（ゲルｂ）により修飾された（ｂ）。ＣＯＳ－７細胞へのＣ２２０Ｓ変異体のトランスフェクションは、放射性取り込み（ｒａｄｉｏｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を防止し、膜に会合した種をなくした（示さず）。図１、パネル（Ｄ）は、Ｃ２２０Ｓ改変体ではなくＷＴ　ＵＣＨ－Ｌ１が、ＵＣＨ－Ｌ１改変体のいずれかによりトランスフェクトされたＣＯＳ－７細胞の膜画分において検出されたことを示す。

【０２５４】

（実施例２：ファルネシル化部位の除去は、ＵＣＨ－Ｌ１のインビトロ酵素活性にも凝集特性にも影響を与えない）

Ｃ２２０Ｓ変異体を、公開された方法を使用して、Ｅ．ｃｏｌｉ中で発現させ、そして精製した。ＵＣＨ－Ｌ１の構造モデルの試験から想定されたように、点突然変異は、インビトロ加水分解酵素活性（図２、パネルＡ）にもインビトロリガーゼ活性（パネルＢ）にも影響を与えなかった。（Ａ）ＵＣＨ－Ｌ１　ＷＴ（黒塗りの円）またはＣ２２０Ｓ（白抜きの円）のいずれかに対して滴定された種々の量のＵｂ－ＡＭＣのミカエリス－メンテンのプロットは、同等な加水分解活性を示した。（Ｂ）突然変異は、ＵＣＨ－Ｌ１のインビトロリガーゼ活性に影響しない。さらに、Ｃ２２０Ｓ突然変異は、Ｓ１８のオリゴマー形成する傾向をなくさなかった。この知見は、細胞培養におけるＣ２２０Ｓの影響を調べる方法を明らかにした。

【０２５５】

（実施例３：ＵＣＨ－Ｌ１のファルネシル化および膜会合は、ＣＯＳ－７細胞においてα－シヌクレインの蓄積を促進するために必要とされる）

Ｃ２２０Ｓ突然変異は、ＣＯＳ－７細胞において、Ｓ１８がα－シヌクレイン蓄積を促進する能力をなくしたが、Ｓ１８Ｙ多型（ｐｏｌｙｍｏｒｐｈ）に影響しなかった（図２、パネル（Ｃ）：１６ｋＤａ　α－シヌクレインの相対量を、ＵＣＨ－Ｌ１改変体の存在下でのトランスフェクトされたＣＯＳ－７細胞中のアクチンの量に対して定量化および正規化した。α－シヌクレインの１００％の蓄積を、プロテオソームインヒビター、ラクタシステイン（ｌａｃｔａｃｙｓｔｅｉｎｅ）により処理された細胞において達成した）。この知見は、ＵＣＨ－Ｌ１のファルネシル化および膜接着は、両方とも必要とされることを示唆した。後者の可能性を分離するために、ＵＣＨ－Ｌ１のファルネシル化配列をＵＣＨ－Ｌ３のＣ末端に付加した、ＵＣＨ－Ｌ３の変異体形態を構築した。このタンパク質は、α－シヌクレインの蓄積を引き起こさなかった（パネル（Ｄ）、α－シヌクレインの相対量を、ＵＣＨ－Ｌ１およびＵＣＨ－Ｌ３改変体によりトランスフェクトされたＣＯＳ－７細胞の間で比較した）が、これはファルネシル化され、膜に取り込まれた（示さず）。したがって、活性な加水分解酵素の膜接着は、α－シヌクレインの蓄積を引き起こすのに不十分であった。

【０２５６】

（実施例４：ファルネシル化の阻害は、ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞において、α－シヌクレインの過剰発現により引き起こされる細胞死を救う）

α－シヌクレインの神経毒性は用量依存的であるので、ＵＣＨ－Ｌ１ファルネシル化により引き起こされるα－シヌクレインの蓄積は、その毒性を促進するはずである。発明者らは、このことが哺乳動物神経芽腫ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞において事実であることを証明した。このドーパミン作用性細胞株は、パーキンによるα－シヌクレインの毒性の救済（初代ドーパミン作用性培養物においても証明された影響）を証明するために使用されてきた。これらの細胞は、高い内在性レベルのＵＣＨ－Ｌ１を発現する。α－シヌクレイン遺伝子を、アデノウイルスベクターによる感染を介して過剰発現（内在性レベルと比較して）させ、そして毒性を、トリパンブルーアッセイ（図３）およびＭＴＴアッセイ（図４）に

より証明した。図３は、ＤＭＳＯ（Ａ）、ＦＴＩ－２７７（Ｂ）、ＬＤＮ５７４１４（Ｃ）、ＦＴＩ－２７７およびＬＤＮ５７４１４（Ｄ）により処理された、α－シヌクレイン発現アデノウイルスにより感染させたＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞を示す。（Ｅ）生細胞数を、ＤＭＳＯ（赤）、ＦＴＩ－２７７（青）、ＬＤＮ５７４１４（緑）またはＬＤＮ５７４１４およびＦＴＩ－２７７（黒）（これらはトリパンブルーで染色しなかった）のいずれかで処置した細胞を数えることにより、定量化した。ｙ軸の単位は、10^5／ｍｌである。（Ｆ）細胞の生存率を、ＭＴＴアッセイを使用して、代謝活性の量により評価した。図４は以下を示す：（Ａ）ＤＭＳＯまたはＦＴＩ－２７７の処理後のα－シヌクレイン発現アデノウイルスにより感染させたＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞の生存率、およびＤＭＳＯまたはＦＴＩ－２７７の処理後のｌａｃＺ発現アデノウイルスにより感染させた細胞の生存率、およびＤＭＳＯまたはＦＴＩ－２７７の処理後の空のアデノウイルスにより感染させた細胞の生存率を、ＭＴＴアッセイを使用して評価した。α－シヌクレイン発現アデノウイルスにより感染させたＳＨ－ＳＹ５Ｙにおけるα－シヌクレイン蓄積に対するＦＴＩ－２７７の効果を、ウェスタンブロットにより分析し（Ｂ）、そしてα－シヌクレインの量（Ｃ）を、ＮＩＨ　Ｉｍａｇｅプログラムを使用して定量化し、アクチンの量に対して正規化した。

【０２５７】

市販の低分子ファルネシルトランスフェラーゼインヒビターＦＴＩ－２７７（以前に、膜に会合し、ファルネシル化した種の量を低下させることが示された（図１、パネルＢ、列ｄ））は、細胞の損失の有意な軽減（図３、パネルＡに対してパネルＢを比較して）をもたらした。この神経保護効果は、低分子ＵＣＨ－Ｌ１インヒビターの同時投与により解消され（示さず）、ＦＴＩの効果が、主にそのＵＣＨ－Ｌ１に対する効果のためであることを示唆した。ＦＴＩ－２７７による処理は、ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞におけるＵＣＨ－Ｌ１の総量を減少させ、そしてそのターンオーバーの速度を増加させ（パルス－チェイス実験、示さず）、さらに膜に会合したタンパク質の量を減少させた。この処理はまた、これらの細胞においてα－シヌクレインの量を減少させた（図４、パネルＢおよびパネルＣ）。

【０２５８】

以下の公開は、有用なファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物、その構造的なアナログおよび機能的なアナログおよび組成物ならびに関連する合成方法を記載する：ＵＳ　５９２５７５７、ＷＯ　９８０４５４９、ＷＯ　２００３０７２５４９、ＷＯ　２００３０４７５８６、ＵＳ　６３５８９６８、ＵＳ　２００２２１１９９８１、ＷＯ　９８５７９７０、ＷＯ　９８５７９６２、ＷＯ　９８５７９４８、ＵＳ　５７１９１４８、ＷＯ　９６３０３６３、ＵＳ　６５７６６３９、ＵＳ　５８７４４４２、ＵＳ　６１４３７５８、ＵＳ　６２１４８２８、ＷＯ　９８５７９５９、ＷＯ　９７２３４７８、ＵＳ　２００４０００６０８７、ＵＳ　２００３０２２９０９９、ＵＳ　６３５８９６８、ＵＳ　５９３９４１６、ＵＳ　２００２０１１９９８１、ＵＳ　６５７６６３９、ＵＳ　６２１４８２８、ＵＳ　５８７４４４２、ＵＳ　６１４３７５８、ＵＳ　５６９６１２１、ＵＳ　５７１９１４８、ＵＳ　５７１４６０９、ＵＳ　５８０７８５３、ＵＳ　６３６５５８８、ＵＳ　２００３００５５０６５、ＵＳ　６２４２４５８およびＵＳ　２００２００６８７４２。これらの開示ならびに全ての特許、特許公開および科学刊行物は、本明細書中で、その全体が参考として援用される。

【０２５９】

ここで、本発明の実例となるいくつかの実施形態を説明してきたが、上記のものは実例にすぎず、限定せずかつ、一例としてのみ、提示されたことが当業者に明白であるべきである。多くの改変および他の実例となる実施形態が、当業者の範囲内にあり、本発明の範囲内にあると意図される。特に、本明細書において提示された多くの実施例が、方法の行為または系の要素の特定の組み合わせを含むが、同一の目的を達成するための他の方法により、これらの行為およびこれらの要素が組み合わせられ得ることが理解されるべきである。一実施形態のみに関連して議論された行為、要素および特徴は、他の実施形態における同様の役割から除外されることを意図しない。さらに、以下の請求の範囲において列挙

される１つ以上の手段と機能との限定について、これらの手段は、列挙された機能を実施するために本明細書で開示された手段に限定されることを意図せず、これらは、列挙された機能を実施するための、現在公知または今後開発されるあらゆる手段を範囲に収めることを意図する。請求の範囲の要素を改変するための、請求の範囲における序数の用語（例えば、「第一」、「第二」、「第三」など）の使用は、それら自体、別の一請求の範囲の要素に及ぶような、一請求の範囲の要素のいかなる優先度も優位性も順序も、また方法の行為が実施される時間的順序も意味せず、請求の範囲の要素を区別するために、特定の名称を有する一請求の範囲の要素を、同一の名称（この序数の用語の使用がなければ）を有する別の要素から区別するための標識としてのみ使用される。同様に、ａ）、ｂ）など、またはｉ）、ｉｉ）などの使用は、それら自体、請求の範囲における工程のいかなる優先度も優位性も順序も意味しない。同様に、本明細書における、これらの用語の使用は、それら自体、必要とされるいかなる優先度も優位性も順序も意味しない。

【０２６０】

上記記載の明細書は、当業者が本発明を実施し得るのに十分であると考慮される。本発明は、提供された実施例により範囲を限定されない。なぜなら、実施例は、本発明の一局面の単なる実例として意図され、そして他の機能的に等価な実施形態は、本発明の範囲内であるからである。本明細書で示され、記載されるものに加えて、本発明の種々の改変が、上記の説明から当業者に明らかになり、これらは添付の特許請求の範囲内である。本発明の利点および目的は、本発明の各々の実施形態により包含される必要は無い。

【図面の簡単な説明】

【０２６１】

【図１】図１は、ＵＣＨ－Ｌ１膜会合が、そのファルネシル化により調節されることを示す。

【図２】図２は、Ｃ２２０Ｓ変異が、α－シヌクレイン分解に対するＵＣＨ－Ｌ１　ＷＴの阻害効果をなくすことを示す。

【図３】図３は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビターが、感染ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞において、α－シヌクレインの毒性から救い得ることを示す。

【図４】図４は、ＦＴＩ－２７７が、ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞において、α－シヌクレイン蓄積量を減少させることによりα－シヌクレインの毒性から救うことを示す。

【図５】図５は、化合物ＳＣＨ　６６３３６（５Ａ）の構造および化合物ＳＣＨ　４４３４２（５Ｂ）の構造を示す。

【図６】図６は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図７】図７は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図８－１】図８は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図８－２】図８は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図９】図９は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図１０】図１０は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図１１】図１１は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図１２－１】図１２は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図１２－２】図１２は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図１３】図１３は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図１４】図１４は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図１５】図１５は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図１６】図１６は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図１７－１】図１７は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図１７－２】図１７は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図１８－１】図１８は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

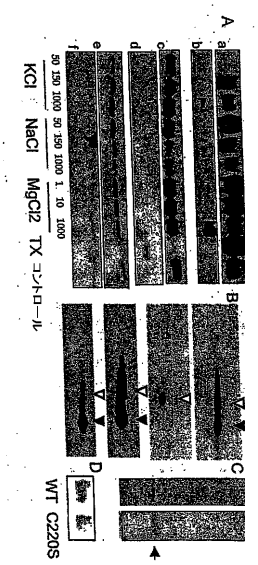
【図１８－２】図１８は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図１９】図１９は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

【図２０】図２０は、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター化合物の構造を示す。

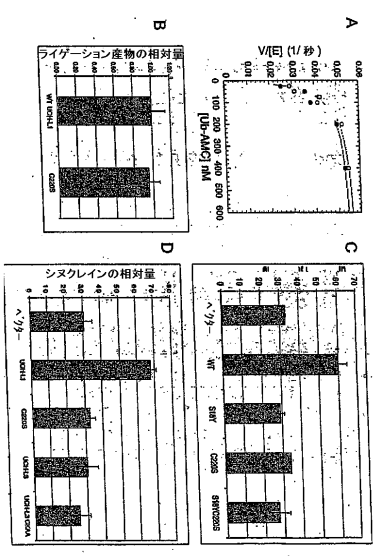
【図１】

Figure 1



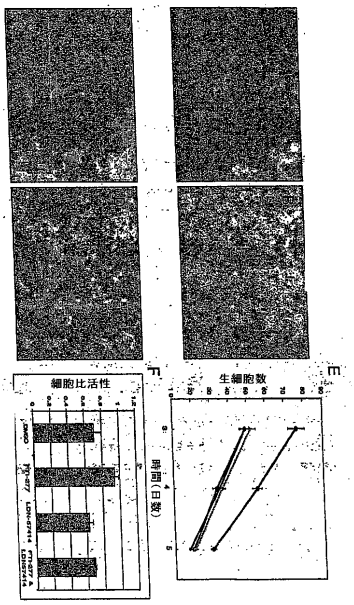
【図２】

Figure 2



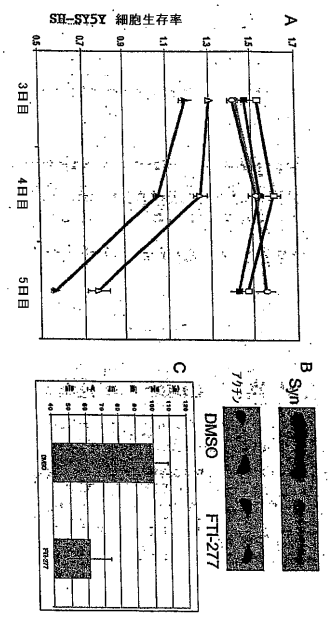
【図３】

Figure 3



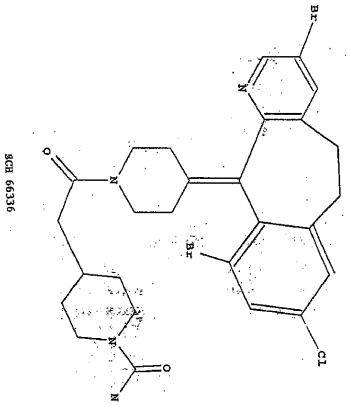
【図４】

Figure 4



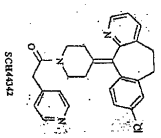
【図５Ａ】

Figure 5A



【図５Ｂ】

Figure 5B



【図６】

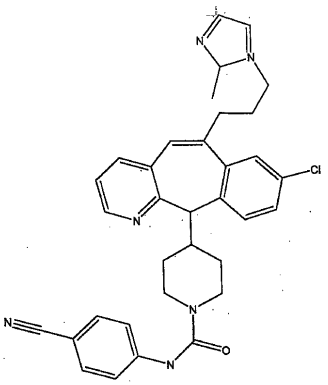
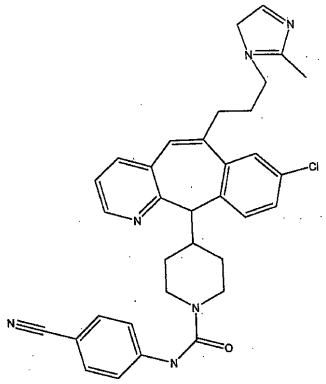
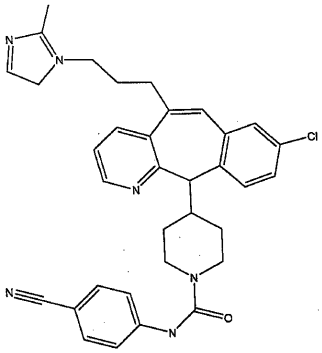


Figure 6

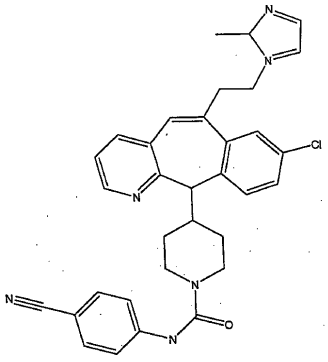
【図６】



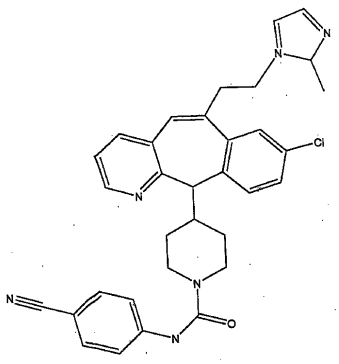
【図６】



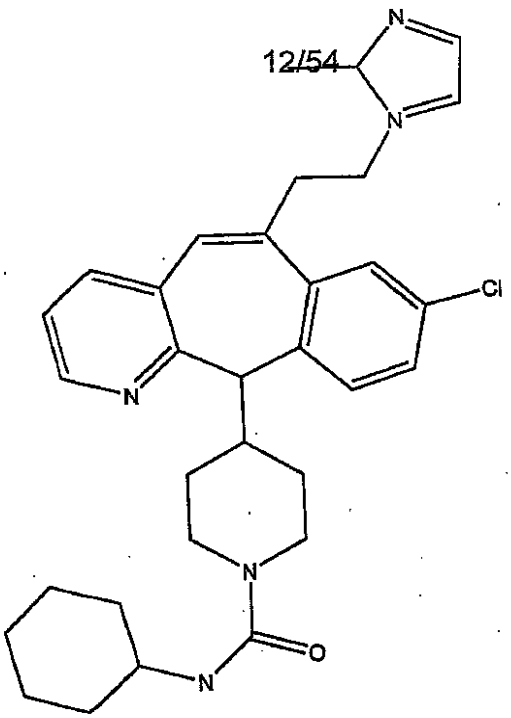
【図６】



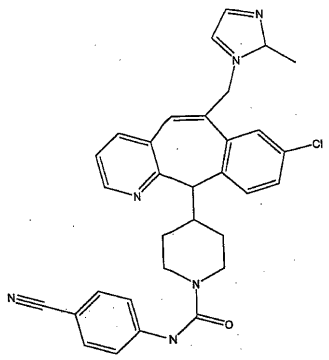
【図６】



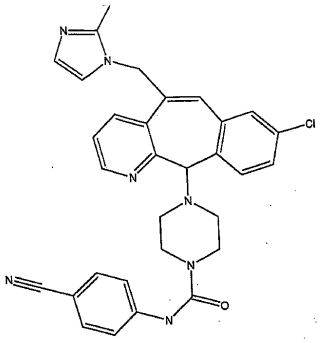
【図６】



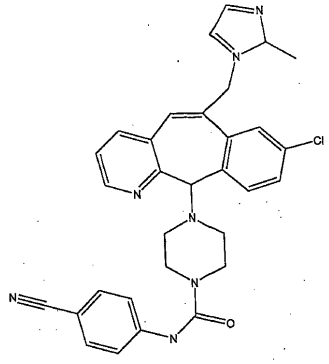
【図６】



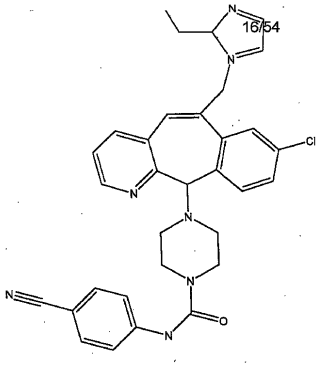
【図６】



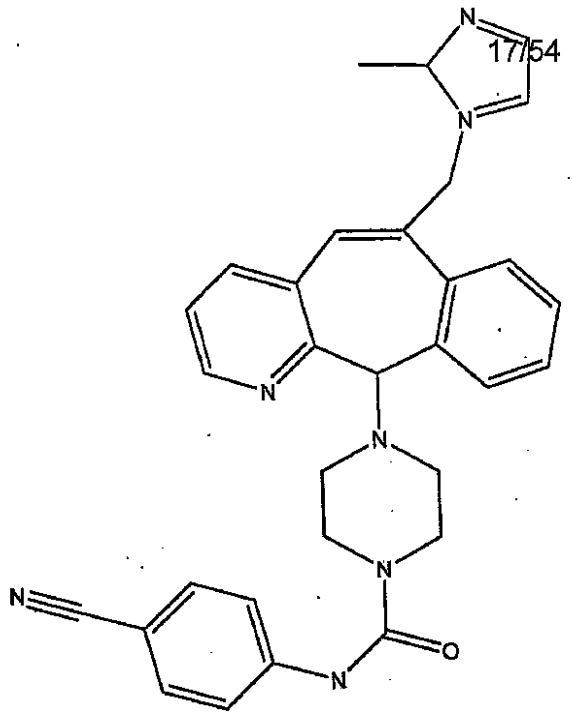
【図６】



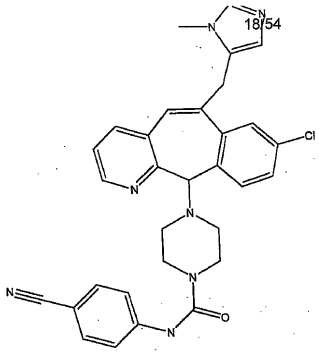
【図６】



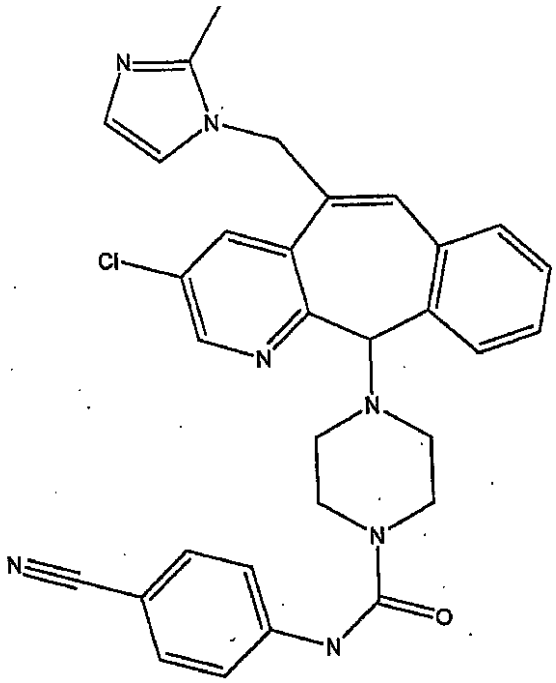
【図６】



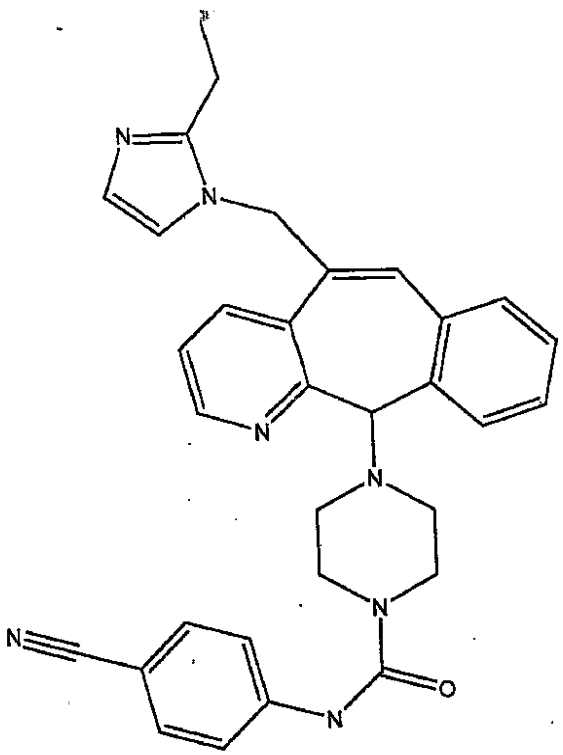
【図６】



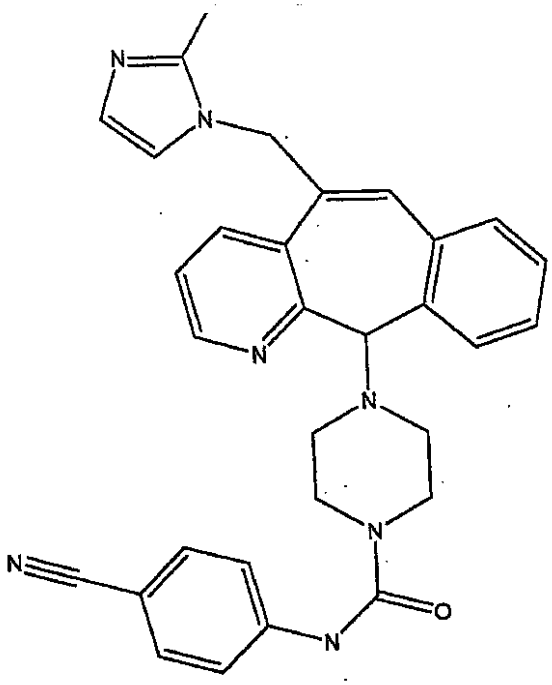
【図６】



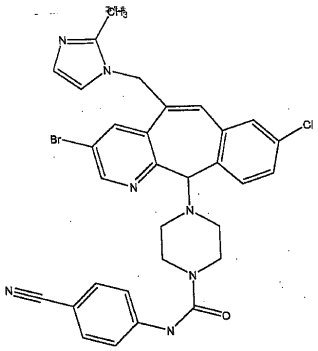
【図６】



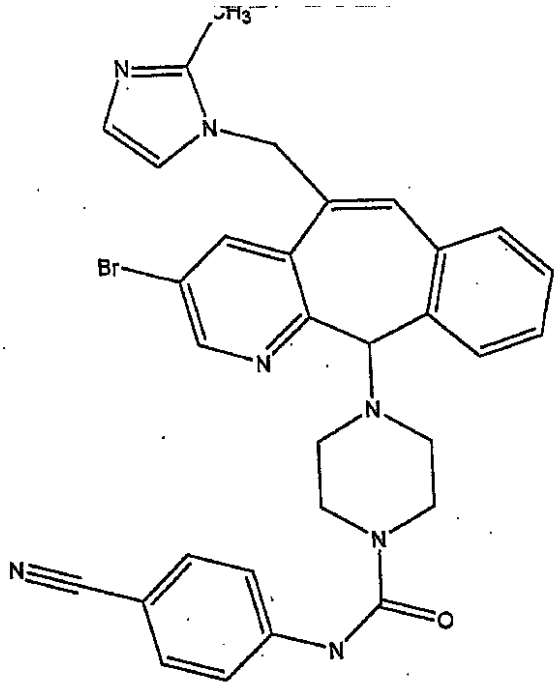
【図６】



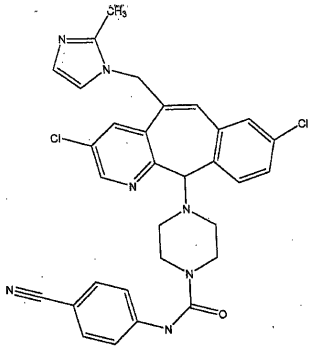
【図６】



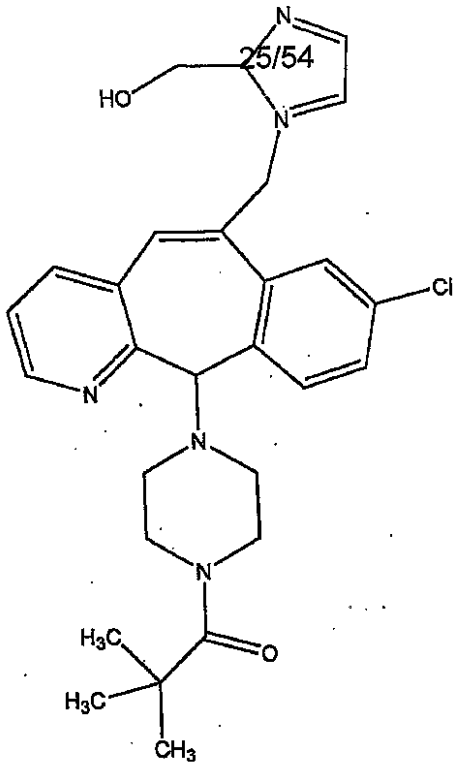
【図６】



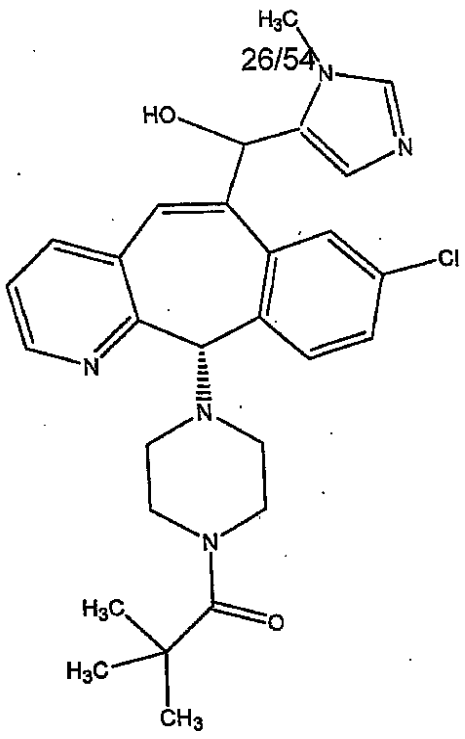
【図６】



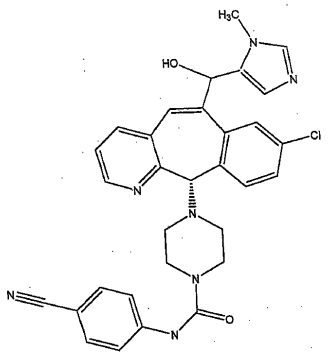
【図６】



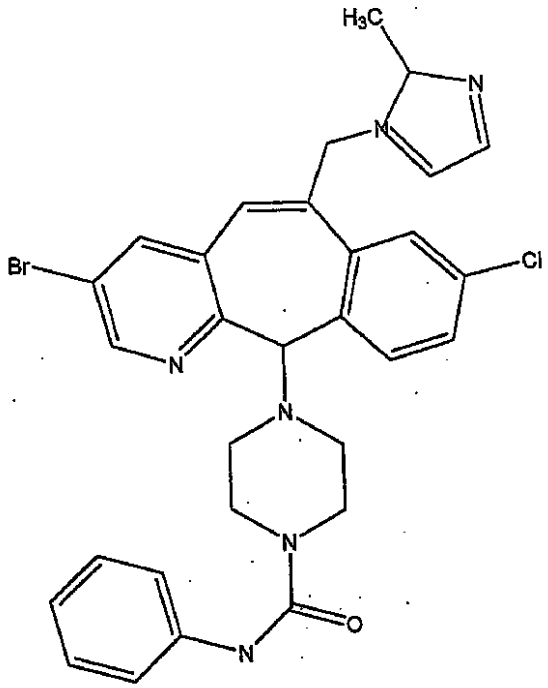
【図６】



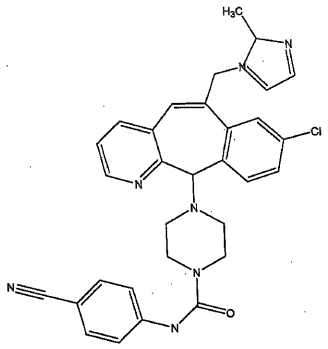
【図６】



【図６】



【図６】



【図７】

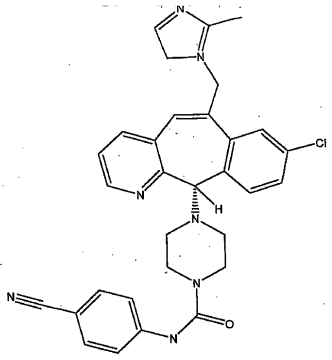
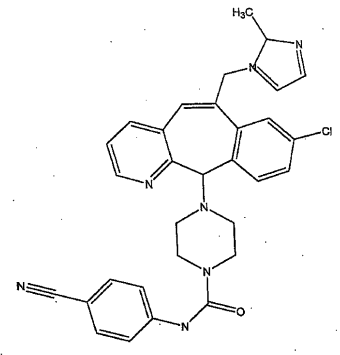
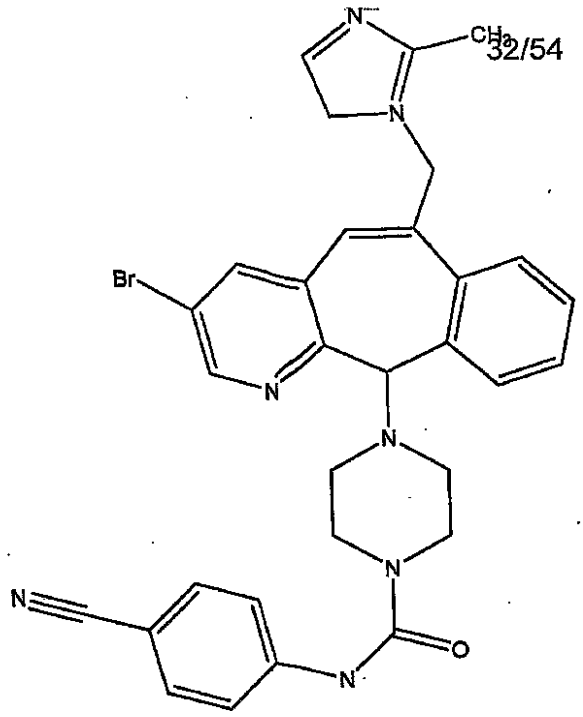


Figure 7

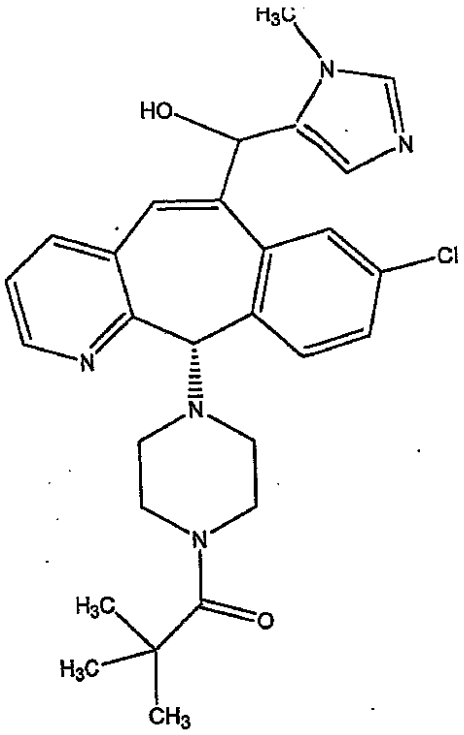
【図６】



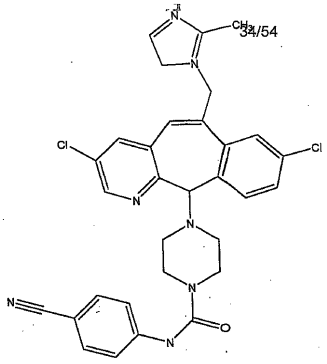
【図７】



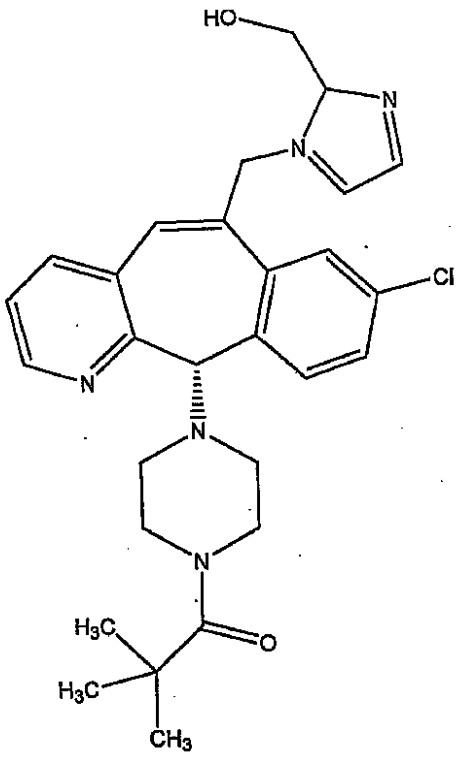
【図７】



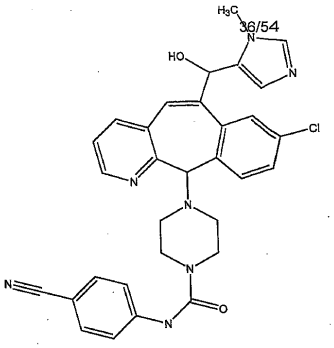
【図７】



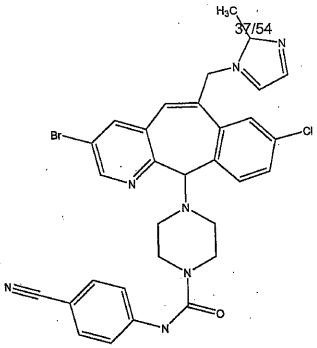
【図７】



【図７】



【図７】



【図８－１】

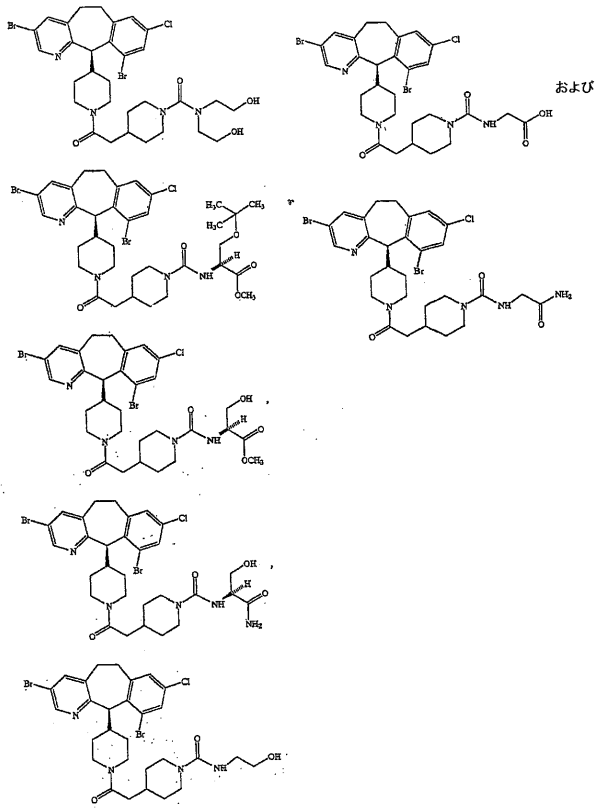
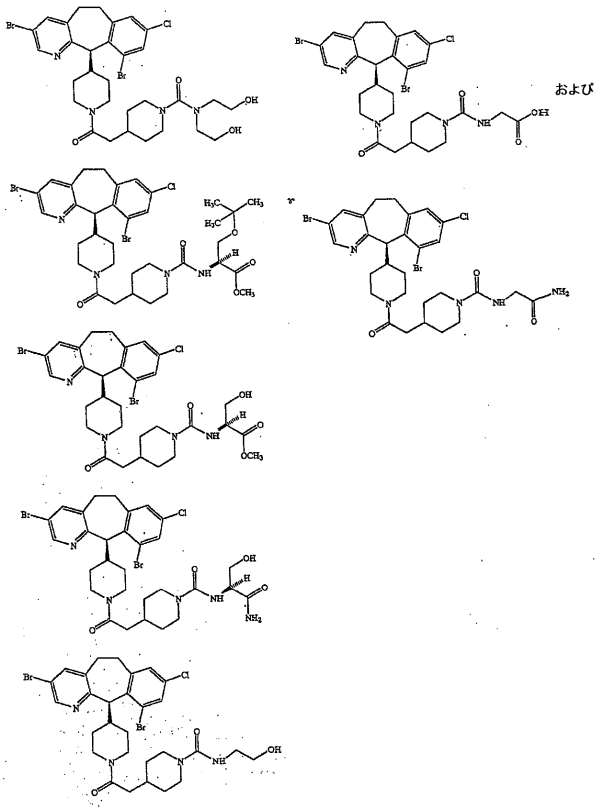


Figure 8

【図８－２】



【図９】

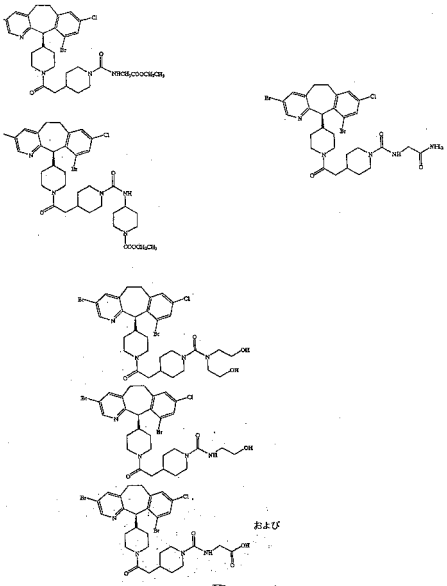


Figure 9

【図１０】

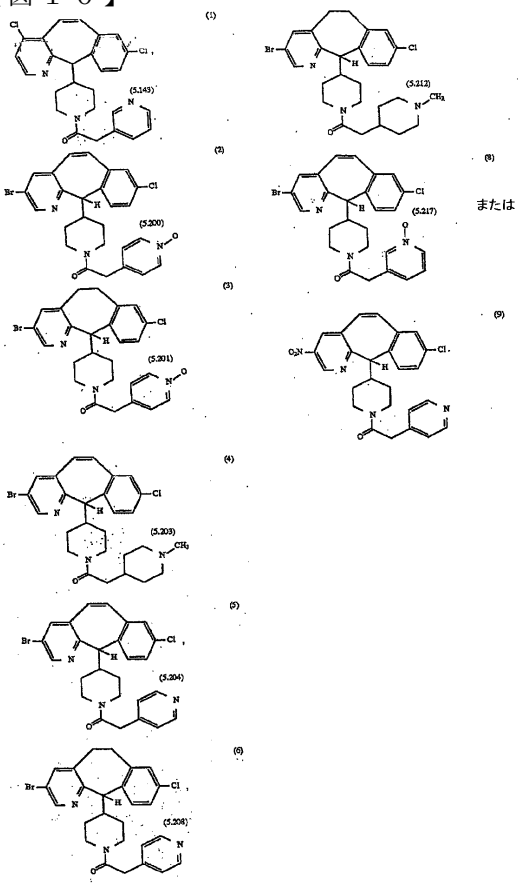


Figure 10

【図１１】

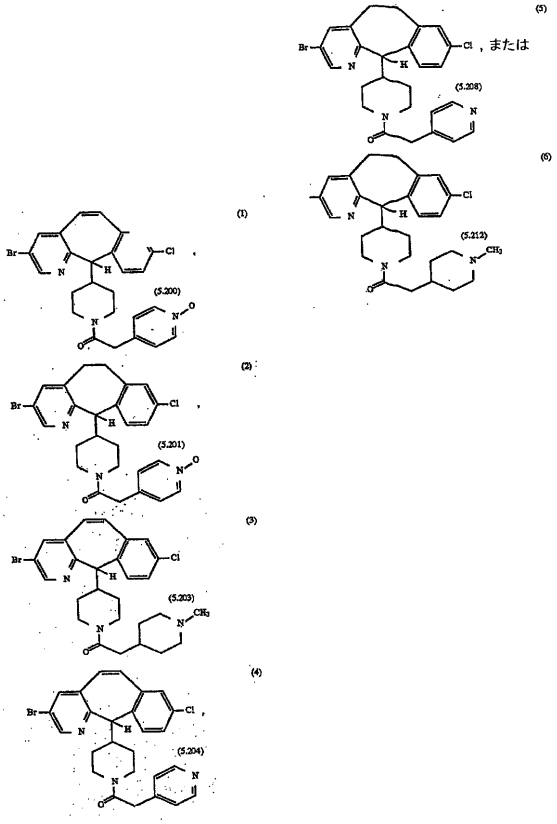


Figure 11

【図１２】

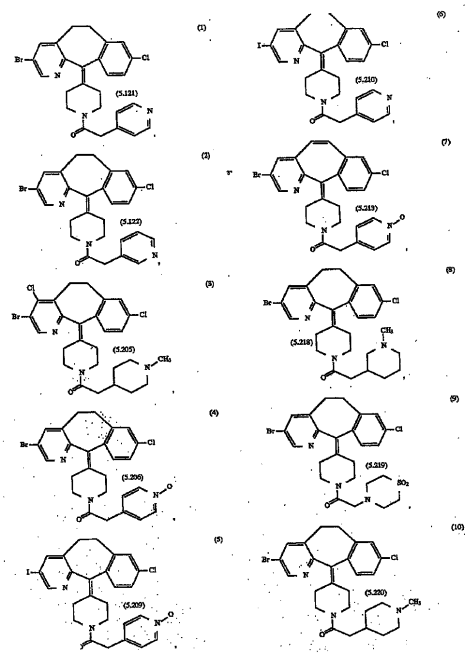
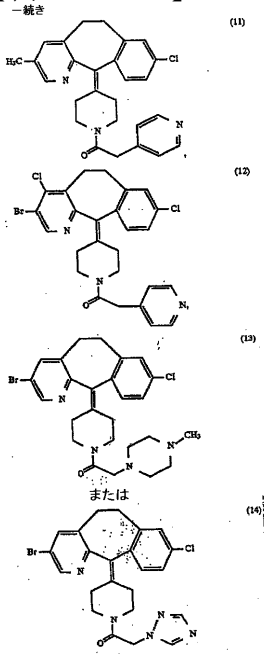


Figure 12

【図１２－２】

一続き



【図１３】

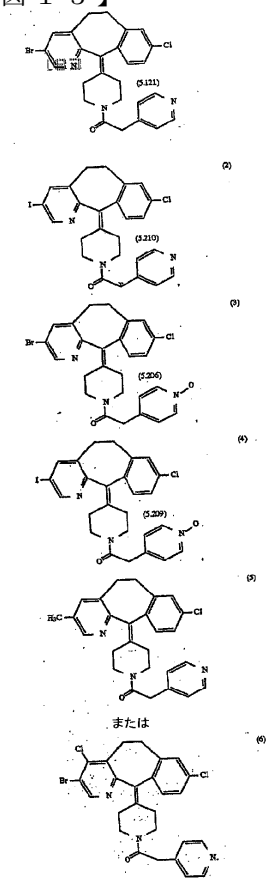


Figure 13

【図１４】

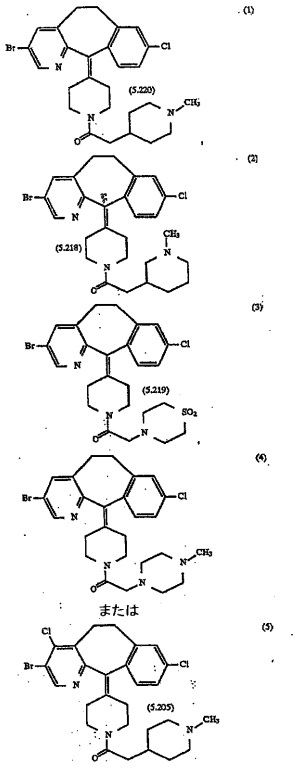


Figure 14

【図１５】

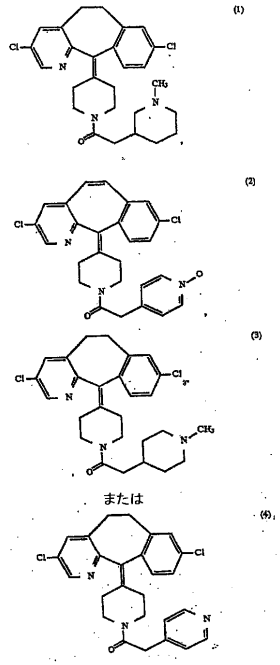


Figure 15

【図１６】

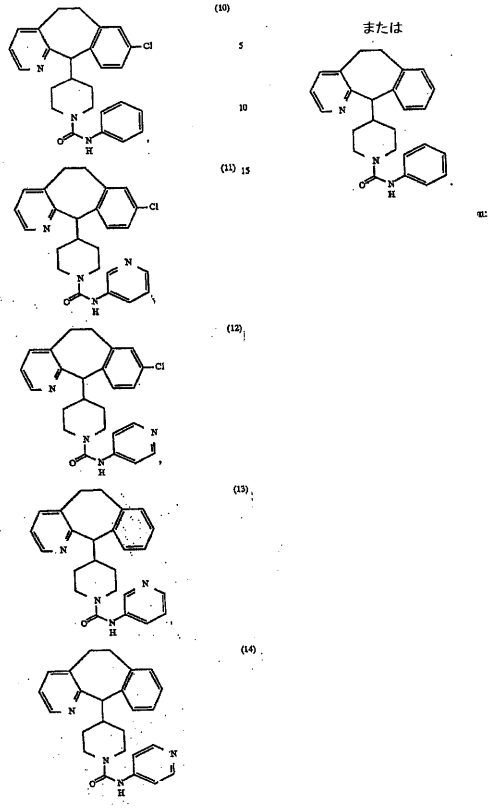


Figure 16

【図１７】

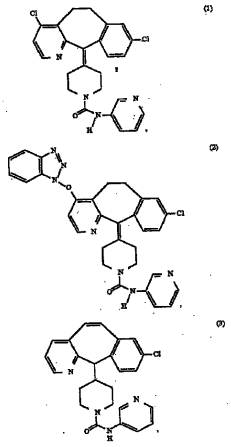
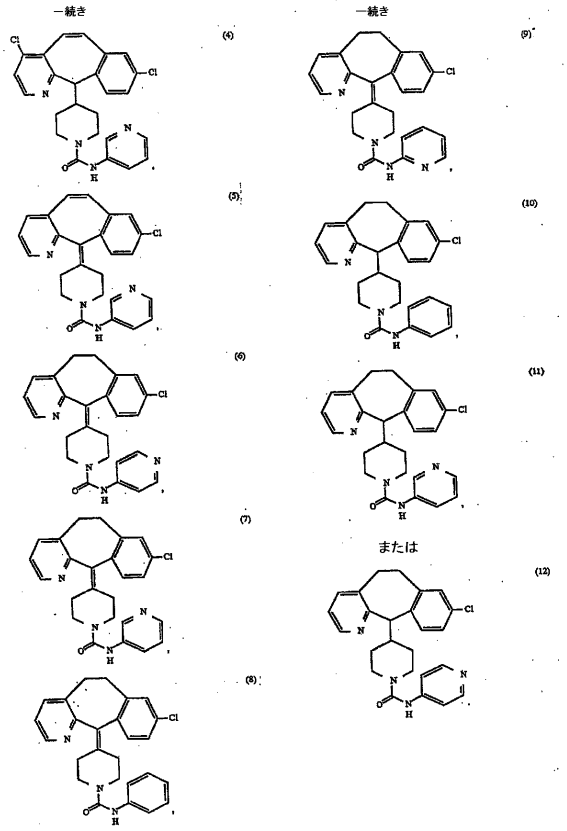


Figure 17

【図１７－２】



【図１８】

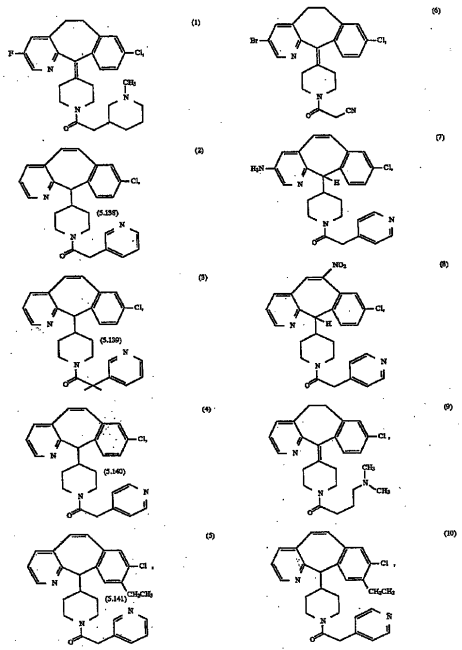
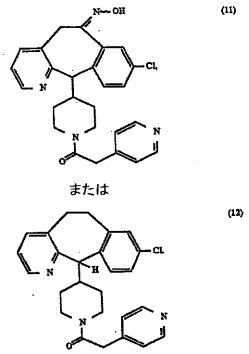


Figure 18

【図１８－２】



【図１９】

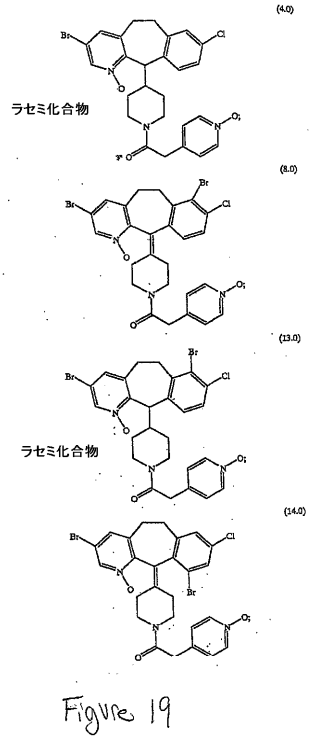


Figure 19

【図２０】

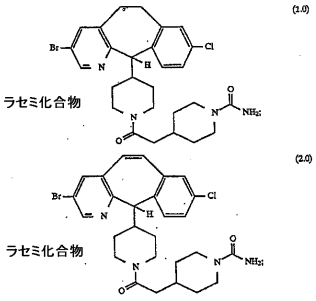


Figure 20

【配列表】
2007529555000001.xml
【手続補正書】
【提出日】平成19年4月5日(2007.4.5)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】追加
【補正の内容】
【配列表】
2007529555000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/09183

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : A61K 31/44
US CL : 514/357
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)
U.S. : 514/357

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
NONE

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	USPGPUB 2004/0006091 A1 (KYLE et al.) see abstract and entire document.	1-125

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
01 October 2005 (01.10.2005)	19 JAN 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Dwayne C. Jones Telephone No. (703) 308-1123

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/09183

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
CA, USPATFULL, WPIDS, BIOSIS, MEDLINE search terms include: farnesyl(5a)transferase, synucleinopathic,#######synuclein, parkinson##################,lewy,(multiple(6a)atrophy),levodopa, pramipexole or memantine

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	テーマコード（参考）
A61K 45/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ 45/00	
A61P 25/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 25/00	
Ｃ０７Ｄ 401/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 401/14	

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

(72)発明者 ランズベリー, ピーター ティー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９, ブルックライン, エルム ストリート ２４
(72)発明者 リュー, チーファ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４１, ケンブリッジ, ハーレイ ストリート ３４１, アパートメント３

Ｆターム(参考) 4C063 AA03 BB01 CC17 DD10 EE01
4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA011 ZC022
4C086 AA01 AA02 BC27 BC50 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZC02