

(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2004-509144

(P2004-509144A)

(43) 公表日 平成16年3月25日(2004.3.25)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 K 31/13

A 6 1 P 33/00

F I

A 6 1 K 31/13

A 6 1 P 33/00

テーマコード (参考)

4 C 2 0 6

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 52 頁)

(21) 出願番号	特願2002-528257 (P2002-528257)	(71) 出願人	397045220
(86) (22) 出願日	平成13年9月14日 (2001. 9. 14)		メルツ・ファルマ・ゲゼルシャフト・ミト
(85) 翻訳文提出日	平成15年3月18日 (2003. 3. 18)		・ベシュレンクテル・ハフツング・ウント
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/010731		・コンパニー・コマンデイトゲゼルシャフ
(87) 国際公開番号	W02002/024186		ト・アウフ・アクティーン
(87) 国際公開日	平成14年3月28日 (2002. 3. 28)		ドイツ連邦共和国、60318フランクフル
(31) 優先権主張番号	09/664, 629		ルト・アム・マイン、エッケンハイメル・
(32) 優先日	平成12年9月19日 (2000. 9. 19)		ラントストラーセ、100
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100069556
(81) 指定国	EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)		弁理士 江崎 光史
	, EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), AU, CA, CN, CZ, GE, HU, IL, JP, KR, MX, NO, PL, UA	(74) 代理人	100092244
			弁理士 三原 恒男
		(74) 代理人	100093919
			弁理士 奥村 義道

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 殺トリパノソーマ剤としての1-アミノ-アルキルシクロヘキサン

## (57) 【要約】

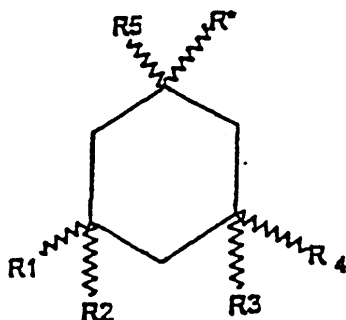
ある種の1-アミノアルキルシクロヘキサンは抗トリパノソーマ剤及び殺トリパノソーマ剤である。この目的のための前記化合物の薬学的組成物、それを製造する方法、並びにこれらを用いてトリパノソーマ症を治療する方法が開示される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

抗トリパノソーマ剤または殺トリパノソーマ剤によって軽減される病症の進行の阻止または軽減のために動物生体を治療する方法であって、以下の式

## 【化 1】



10

[ 式中、

$R^*$  は、 $-(CH_2)_n - (CR^6 R^7)_m - NR^8 R^9$  であり、

$n + m$  は、0、1または2であり、

$R^1 \sim R^7$  は互いに独立して水素及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^8$  及び  $R^9$  は互いに独立して水素及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択されるか、または一緒になって  $C_{2-5}$  アルキレン基である ]

20

で表される 1 - アミノアルキルシクロヘキサン化合物、あるいはこれの光学異性体、エナンチオマー、水和物または薬学的に許容可能な塩の有効量を上記動物生体に投与する段階を含む、上記方法。

## 【請求項 2】

少なくとも  $R^1$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  が  $C_{1-6}$  アルキルである、請求項 1 の方法。

## 【請求項 3】

$R^1 \sim R^5$  がメチルである、請求項 2 の方法。

## 【請求項 4】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  のうちの 하나가エチルである、請求項 1 の方法。

30

## 【請求項 5】

$R^5$  がプロピルである、請求項 1 または 2 の方法。

## 【請求項 6】

$R^6$  または  $R^7$  がメチルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一つの方法。

## 【請求項 7】

$R^8$  及び  $R^9$  が一緒になって  $C_4$  または  $C_5$  アルキレン基を示す、請求項 1 ~ 6 のいずれか一つの方法。

## 【請求項 8】

化合物が、以下の物、すなわち

3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシルメチルアミン、

40

1 - アミノ - 1 - プロピル - 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキサン、

1 - アミノ - 1, 3, 3, 5 ( トランス ) - テトラメチルシクロヘキサン ( 軸アミノ基 )、

3 - プロピル - 1, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシルアミン半水和物 ( ジアステレオマー混合物、約 1 : 2 )、

1 - アミノ - 1, 3, 5, 5 - テトラメチル - 3 - エチルシクロヘキサン ( ジアステレオマー混合物 )、

1 - アミノ - 1, 3 - ジメチル - 3 - プロピルシクロヘキサン ( ジアステレオマー混合物 )、

1 - アミノ - 1, 3 ( トランス ) , 5 ( トランス ) - トリメチル - 3 ( シス ) - プロピ

50

ルシクロヘキサン、

1 - アミノ - 1 , 3 - ジメチル - 3 - エチルシクロヘキサン、

1 - アミノ - 1 , 3 , 3 - トリメチル - シクロヘキサン、

シス - 3 - エチル - 1 , トランス - 3 , トランス - 5 - トリメチルシクロヘキシルアミン、

1 , 3 , 3 - トリメチル - 5 , 5 - ジプロピルシクロヘキシルアミン、

1 - アミノ - 1 - メチル - 3 ( トランス ) プロピルシクロヘキサン、

1 - メチル - 3 - シス - プロピルシクロヘキシルアミン、

1 - アミノ - 1 - メチル - 3 ( トランス ) エチルシクロヘキサン、

1 - アミノ - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 5 ( シス ) エチルシクロヘキサン、

10

1 - アミノ - 1 , 3 , 3 - トリメチル - 5 ( トランス ) エチルシクロヘキサン、

シス - 3 - プロピル - 1 , 5 , 5 - トリメチルシクロヘキシルアミン、

トランス - 3 - プロピル - 1 , 5 , 5 - トリメチルシクロヘキシルアミン、

N - エチル - 1 , 3 , 3 , 5 , 5 - ペンタメチルシクロヘキシルアミン、

1 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキサン、

N , N - ジメチル - 1 - アミノ - 1 , 3 , 3 , 5 , 5 - ペンタメチルシクロヘキサン、

2 - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) エチルアミン、

2 - メチル - 1 - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) プロピル - 2 - アミン、

2 - ( 1 , 3 , 3 , 5 , 5 - ペンタメチルシクロヘキシル - 1 ) エチルアミン半水和物、及び

20

これらの光学異性体、エナンチオマー、水和物及び薬学的に許容可能な塩、から選択される、請求項 1 の方法。

【請求項 9】

一種または二種以上の薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤またはキャリアと組み合わせて上記化合物を含む薬学的組成物の形で、上記化合物を投与する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一つの方法。

【請求項 10】

抗トリパノソーマ剤または殺トリパノソーマ剤によって軽減される病状の進行の阻止またはその軽減のための動物生体の治療用の薬剤の製造に、請求項 1 ~ 8 のいずれかに定義される 1 - アミノアルキルシクロヘキサンまたはその光学異性体、エナンチオマー、水和物もしくは薬学的に許容可能な塩を使用する方法。

30

【請求項 11】

抗トリパノソーマ剤または殺トリパノソーマ剤によって軽減される病状の治療に使用される、請求項 1 ~ 8 のいずれかに定義される 1 - アミノアルキルシクロヘキサン並びにそれらの光学異性体、エナンチオマー、水和物及び薬学的に許容可能な塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】

1 - アミノ - アルキルシクロヘキサンの新しい使用法、すなわち抗寄生虫血症剤、抗トリパノソーマ症剤または殺トリパノソーマ剤としての使用。

40

【0002】

【発明の背景】

ベクターコントロール（媒介動物対策）及び他の公衆衛生上の対策により、アフリカトリパノソーマ症の拡大は成功裏に食い止められてきた歴史がある。しかし、戦争、社会不安及び経済上の問題がこれらの介入対策の崩壊を招きそして年間の発生数は今や 300,000 件と見積もられている。ヒトのトリパノソーマ症の原因は、ツェツェバエにより媒介される原生動物寄生虫であるガンビアトリパノソーマ（西アフリカ及び中央アフリカに分布）及びローデシアトリパノソーマ（東アフリカ及び南アフリカに分布）である。感染した個体の血流中では、これらの寄生虫の抗原変異が免疫機構による駆除を妨げるため、ワ

50

クチンの開発は実現可能とは考えられていない。トリパノソーマ症を治療するための薬剤は満足のいくものではない。これらは全て入院を必要とし、高価であり、血中寄生虫を全滅し損なう恐れがあり、またしばしば有毒な副作用を有する。メラルソプロールは、トリパノソーマが中枢神経系を侵した後に発生する病気の進行段階に対して使用されるが、これはヒ素脳症を引き起こし、それを原因として患者の死亡率は5～10%に達する。上記の病気におけるこのような段階に対して臨床的治療に使用できる他の唯一の薬剤であるジフルオロメチルオルニチン(DFMO)は、ローデシアトリパノソーマ感染に対しては限られた効能しか示さず、しかもかなり高額である。トリパノソーマ症は治療を施さない限りは致死的な疾患であり、そのため、新しい化学治療法の開発が急がれている。

【0003】

10

【従来技術】

従来技術としては、本発明者等の先の出願である米国特許第6,034,134号(2000年3月7日)及び本発明者等の国際特許出願公開第99/01416号(PCT/EP98/04026号)並びにParsons等、Neuropharmacology 38, 85-108(1999)が挙げられ、これらの従来技術には、本発明に従い利用される活性化合物が開示されておりそしてこれらはNMDAレセプターアンタゴニスト及び鎮痙薬として記載されている。また、本発明者らは、次いで、これらの化合物が5HT<sub>3</sub>及び神経細胞のニコチンレセプターアンタゴニストとして有用であることを開示している。

【0004】

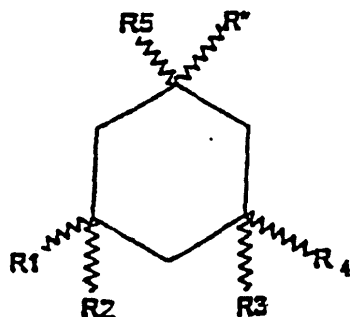
20

【本発明】

本発明は、以下の式

【0005】

【化2】



30

【0006】

[ 式中、R<sup>\*</sup> は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>であり、n+mは、0、1または2であり、

R<sup>1</sup>～R<sup>7</sup>は、互いに独立して、水素及び低級アルキル(炭素原子数1～6)からなる群から選択され、そして

R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、それぞれ、水素または低級アルキル(炭素原子数1～6)であるか、または一緒になって低級アルキレン-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-(xは2以上、5以下)を示す]

40

で表される化合物からなる群から選択される1-アミノアルキルシクロヘキサン化合物、そのエナンチオマー、光学異性体、水和物及び薬学的に許容可能な塩並びにその薬学的組成物の新しい使用法、及び抗トリパノソーマ症薬及び殺トリパノソーマ薬として(ヒトを含めた)動物生体の治療のためにこのような化合物及び組成物を製造、調製及び使用する方法に関する。

【0007】

これらの化合物は代表的には以下の物である。

MRZ 579: 1-アミノ-1,3,3,5,5-ペンタメチルシクロヘキサン、

580: 3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシルメチルアミン、

601: 1-アミノ-1-プロピル-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサン

50

- 、
- 607: 1 - アミノ - 1, 3, 3, 5 (トランス) - テトラメチルシクロヘキサン (軸アミノ基)、
- 614: 3 - プロピル - 1, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシルアミン半水和物 (ジアステレオマー混合物、約 1:2)、
- 615: 1 - アミノ - 1, 3, 5, 5 - テトラメチル - 3 - エチルシクロヘキサン (ジアステレオマー混合物)、
- 616: 1 - アミノ - 1, 3, 5 - トリメチルシクロヘキサン (ジアステレオマー混合物)、
- 617: 1 - アミノ - 1, 3 - ジメチル - 2 - プロピルシクロヘキサン (ジアステレオマー混合物)、 10
- 618: 1 - アミノ - 1, 3 (トランス), 5 (トランス) - トリメチル - 3 (シス) - プロピルシクロヘキサン、
- 620: 1 - アミノ - 1, 3 - ジメチル - 3 - エチルシクロヘキサン、
- 621: 1 - アミノ - 1, 3, 3 - トリメチルシクロヘキサン、
- 622: シス - 3 - エチル - 1, トランス - 3, トランス - 5 - トリメチルシクロヘキサミン、
- 625: 1 - アミノ - 1, 3 (トランス) - ジメチルシクロヘキサン、
- 626: 1, 3, 3 - トリメチル - 5, 5 - ジプロピルシクロヘキシルアミン、
- 627: 1 - アミノ - 1 - メチル - 3 (トランス) プロピルシクロヘキサン、 20
- 628: 1 - メチル - 3 - シス - プロピルシクロヘキシルアミン、
- 629: 1 - アミノ - 1 - メチル - 3 (トランス) エチルシクロヘキサン、
- 632: 1 - アミノ - 1, 3, 3 - トリメチル - 5 (シス) エチルシクロヘキサン、
- 、
- 633: 1 - アミノ - 1, 3, 3 - トリメチル - 5 (トランス) エチルシクロヘキサン、
- 634: シス - 3 - プロピル - 1, 5, 5 - トリメチルシクロヘキシルアミン、
- 635: トランス - 3 - プロピル - 1, 5, 5 - トリメチルシクロヘキシルアミン、
- 639: N - エチル - 1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシルアミン、
- 640: N - メチル - 1 - アミノ - 1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキサ 30
- ン、
- 641: 1 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキサン、
- 642: N, N - ジメチル - 1 - アミノ - 1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキサン、
- 644: 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) エチルアミン、
- 645: 2 - メチル - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) プロピル - 2 - アミン、
- 662: 2 - (1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシル - 1) エチルアミン半水和物、
- 705: N - (1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシル) ピロリジン、 40
- 680: 1 - アミノ - 1, 3 (トランス), 5 (トランス) - トリメチルシクロヘキサン、
- 681: 1 - アミノ - 1, 3 (シス), 5 (シス) - トリメチルシクロヘキサン, . H<sub>2</sub>O、
- 682: 1 - アミノ - (1R, 5S) トランス - 5 - エチル - 1, 3, 3 - トリメチルシクロヘキサン、
- 683: 1 - アミノ - (1S, 5S) シス - 5 - エチル - 1, 3, 3 - トリメチルシクロヘキサン, . H<sub>2</sub>O、
- 1 - アミノ - 1, 5, 5 - トリメチル - 3 (シス) - イソプロピル - シクロヘキサン、
- 、

- 1 - アミノ - 1 , 5 , 5 - トリメチル - 3 ( トランス ) - イソプロピル - シクロヘキサン、  
 1 - アミノ - 1 - メチル - 3 ( シス ) - エチル - シクロヘキサン、  
 1 - アミノ - 1 - メチル - 3 ( シス ) - メチル - シクロヘキサン、  
 1 - アミノ - 5 , 5 - ジエチル - 1 , 3 , 3 - トリメチル - シクロヘキサン、並びに  
 1 - アミノ - 1 , 3 , 3 , 5 , 5 - ペンタメチルシクロヘキサン、  
 1 - アミノ - 1 , 5 , 5 - トリメチル - 3 , 3 - ジエチルシクロヘキサン、  
 1 - アミノ - 1 - エチル - 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキサン、  
 N - エチル - 1 - アミノ - 1 , 3 , 3 , 5 , 5 - ペンタメチルシクロヘキサン、  
 N - ( 1 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ) ピロリジンまたはピペリジン、  
 N - [ 1 , 3 ( トランス ) , 5 ( トランス ) - トリメチルシクロヘキシル ] ピロリジン  
 またはピペリジン、  
 N - [ 1 , 3 ( シス ) , 5 ( シス ) - トリメチルシクロヘキシル ] ピロリジンまたはピ  
 ペリジン、  
 N - ( 1 , 3 , 3 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) ピロリジンまたはピペリジン、  
 N - ( 1 , 3 , 3 , 5 , 5 - ペンタメチルシクロヘキシル ) ピロリジンまたはピペリジ  
 ン、  
 N - ( 1 , 3 , 5 , 5 - テトラメチル - 3 - エチルシクロヘキシル ) ピロリジンまた  
 はピペリジン、  
 N - ( 1 , 5 , 5 - トリメチル - 3 , 3 - ジエチルシクロヘキシル ) ピロリジンまた  
 はピペリジン、  
 N - ( 1 , 3 , 3 - トリメチル - シス - 5 - エチルシクロヘキシル ) ピロリジンまた  
 はピペリジン、  
 N - [ ( 1 S , 5 S ) シス - 5 - エチル - 1 , 3 , 3 - トリメチルシクロヘキシル ]  
 ピロリジンまたはピペリジン、  
 N - ( 1 , 3 , 3 - トリメチル - トランス - 5 - エチルシクロヘキシル ) ピロリジン  
 またはピペリジン、  
 N - [ ( 1 R , 5 S ) トランス - 5 - エチル - 1 , 3 , 3 - トリメチルシクロヘキシル  
 ] ピロリジンまたはピペリジン、  
 N - ( 1 - エチル - 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) ピロリジンまた  
 はピペリジン、及び  
 N - ( 1 - プロピル - 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) ピロリジンま  
 たはピペリジン、  
 並びに以上の化合物の光学異性体、エナンチオマー、塩酸塩、臭化水素塩、塩酸塩水和物  
 、または他の薬学的に許容可能な塩。

## 【 0 0 0 8 】

特に重要な化合物は、上記式中、少なくとも  $R^1$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  が低級アルキルである化  
 合物； 上記式中、 $R^1 \sim R^5$  がメチルである化合物、上記式中、 $x$  が 4 または 5 である  
 化合物； 特に N - ( 1 , 3 , 3 , 5 , 5 - ペンタメチルシクロヘキシル ) ピロリジン  
 並びにこれの光学異性体、エナンチオマー、水和物及び薬学的に許容可能な塩である。 40

## 【 0 0 0 9 】

本発明者等の米国特許第 6 , 0 3 4 , 1 3 4 号 ( 発行日 : 2 0 0 0 年 3 月 7 日 ) におい  
 て、本発明者等は上記式の化合物、その薬学的組成物、及び NMDA レセプターアンタ  
 ゴニスト及び鎮痙薬としてのそれらの使用法を開示した。全く予期できないことには、上  
 記式の化合物並びにそれらの光学異性体、エナンチオマー、水和物及び薬学的に許容可能  
 な塩が、それらの NMDA アンタゴニスト及び鎮痙性に加えて、高度の抗トリパノソーマ  
 症活性を有し、そのためトリパノソーマ症の治療に及び殺トリパノソーマ薬として有用で  
 あることがここに見出された。

## 【 0 0 1 0 】

## 【 発明の要約 】

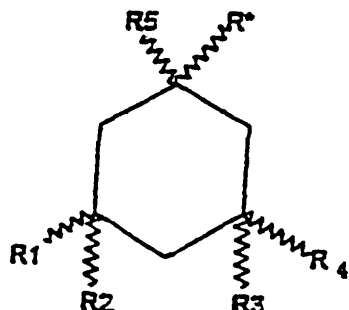
それゆえ本発明者等が本発明によって構成されると信じる事項は、とりわけ以下の文言によって要約され得る。

【0011】

抗トリパノソーマ剤または殺トリパノソーマ剤によって軽減される病状の進行の阻止またはこのような病状の軽減のための動物生体の治療方法であって、以下の式

【0012】

【化3】



10

【0013】

[ 式中、 $R^*$  は、 $-(CH_2)_n - (CR^6 R^7)_m - NR^8 R^9$  であり、  
 $n + m$  は、0、1または2であり、

20

$R^1 \sim R^7$  は、互いに独立して、水素及び低級アルキル（炭素原子数1～6）からなる群から選択され、

$R^8$  及び  $R^9$  は、互いに独立して、水素及び低級アルキル（炭素原子数1～6）からなる群から選択されるか、または一緒になって低級アルキレン $-(CH_2)_x -$ （ $x$  は2以上、5以下）を示す]

で表される化合物からなる群から選択される1-アミノアルキルシクロヘキサン化合物、その光学異性体、エナンチオマー、水和物、薬学的に許容可能な塩を上記目的に関して有効量で、上記動物生体に投与する段階を含む上記方法；

少なくとも  $R^1$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  が低級アルキルである上記方法；

30

$R^1 \sim R^5$  がメチルである上記方法；

$R^1$  がエチルである上記方法；

$R^2$  がエチルである上記方法；

$R^3$  がエチルである上記方法；

$R^4$  がエチルである上記方法；

$R^5$  がエチルである上記方法；

$R^5$  がプロピルである上記方法；

$R^6$  または  $R^7$  がメチルである上記方法；

$R^6$  または  $R^7$  がエチルである上記方法；

$x$  が4または5である上記方法；

40

化合物が、以下の物、すなわち

580： 3，3，5，5 - テトラメチルシクロヘキシルメチルアミン、

601： 1 - アミノ - 1 - プロピル - 3，3，5，5 - テトラメチルシクロヘキサン

、

607： 1 - アミノ - 1，3，3，5（トランス） - テトラメチルシクロヘキサン（軸アミノ基）、

614： 3 - プロピル - 1，3，5，5 - テトラメチルシクロヘキシルアミン半水和物（ジアステレオマー混合物、約1：2）、

615： 1 - アミノ - 1，3，5，5 - テトラメチル - 3 - エチルシクロヘキサン（ジアステレオマー混合物）、

50

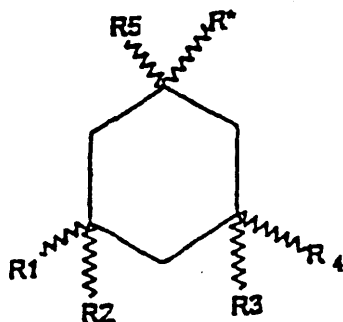
- 617: 1 - アミノ - 1, 3 - ジメチル - 3 - プロピルシクロヘキサン (ジアステレオマー混合物)、
- 618: 1 - アミノ - 1, 3 - (トランス), 5 (トランス) - トリメチル - 3 (シス) - プロピルシクロヘキサン、
- 620: 1 - アミノ - 1, 3 - ジメチル - 3 - エチルシクロヘキサン、
- 621: 1 - アミノ - 1, 3, 3 - トリメチルシクロヘキサン、
- 622: シス - 3 - エチル - 1, トランス - 3, トランス - 5 - トリメチルシクロヘキサミン、
- 625: 1 - アミノ - 1, 3 (トランス) - ジメチルシクロヘキサン、
- 626: 1, 3, 3 - トリメチル - 5, 5 - ジプロピルシクロヘキシルアミン、 10
- 627: 1 - アミノ - 1 - メチル - 3 (トランス) プロピルシクロヘキサン、
- 628: 1 - メチル - 3 - シス - プロピルシクロヘキシルアミン、
- 629: 1 - アミノ - 1 - メチル - 3 (トランス) エチルシクロヘキサン、
- 632: 1 - アミノ - 1, 3, 3 - トリメチル - 5 (シス) エチルシクロヘキサン、
- 633: 1 - アミノ - 1, 3, 3 - トリメチル - 5 (トランス) エチルシクロヘキサン、
- 634: シス - 3 - プロピル - 1, 5, 5 - トリメチルシクロヘキシルアミン、
- 635: トランス - 3 - プロピル - 1, 5, 5 - トリメチルシクロヘキシルアミン、
- 639: N - エチル - 1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシルアミン、 20
- 641: 1 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキサン、
- 642: N, N - ジメチル - 1 - アミノ - 1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキサン、
- 644: 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) エチルアミン、
- 645: 2 - メチル - 1 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) プロピル - 2 - アミン、
- 662: 2 - (1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシル - 1) エチルアミン、半水和物、及び以上の化合物の光学異性体、エナンチオマー、水和物及び薬学的に許容可能な塩から選択される上記方法；
- 該化合物が、一種または二種以上の薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤またはキャリアとの組み合わせで該化合物を含んでなる薬学的組成物の形で投与される、上記方法。 30

【0014】

更に、以下の式

【0015】

【化4】



40

【0016】

[式中、R<sup>\*</sup> は、 $-(CH_2)_n - (CR^6R^7)_m - NR^8R^9$  であり、  
n + m は 0、1 または 2 であり、

R<sup>1</sup> ~ R<sup>7</sup> は互いに独立して水素及び低級アルキル (炭素原子数 1 ~ 6) からなる群から選択され、

R<sup>8</sup> 及び R<sup>9</sup> は互いに独立して水素及び低級アルキルからなる群から選択されるか、また 50

は一緒になって低級アルキレン - ( C H <sub>2</sub> )<sub>x</sub> - ( x は 2 以上、 5 以下 ) を示す ]  
 で表される化合物からなる群から選択される 1 - アミノアルキルシクロヘキサン、これらの光学異性体、エナンチオマー、水和物及び薬学的に許容可能な塩を、トリパノソーマ症の軽減または排除のために動物生体を治療するための薬剤の製造に使用する方法；  
 並びに

少なくとも R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> が低級アルキルである上記方法；

R<sup>1</sup> ~ R<sup>5</sup> がメチルである上記方法；

x が 4 または 5 である上記方法；

化合物が、以下の物、すなわち

580： 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシルメチルアミン、 10

601： 1 - アミノ - 1 - プロピル - 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキサン、

607： 1 - アミノ - 1, 3, 3, 5 ( トランス ) - テトラメチルシクロヘキサン ( 軸アミノ基 )、

614： 3 - プロピル - 1, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシルアミン半水和物 ( ジアステレオマー混合物、約 1 : 2 )、

615： 1 - アミノ - 1, 3, 5, 5 - テトラメチル - 3 - エチルシクロヘキサン ( ジアステレオマー混合物 )、

617： 1 - アミノ - 1, 3 - ジメチル - 3 - プロピルシクロヘキサン ( ジアステレオマー混合物 )、 20

618： 1 - アミノ - 1, 3 ( トランス ) , 5 ( トランス ) - トリメチル - 3 ( シス ) - プロピルシクロヘキサン、

620： 1 - アミノ - 1, 3 - ジメチル - 3 - エチルシクロヘキサン、

621： 1 - アミノ - 1, 3, 3 - トリメチルシクロヘキサン、

622：シス - 3 - エチル - 1, トランス - 3, トランス - 5 - トリメチルシクロヘキサミン、

625： 1 - アミノ - 1, 3 ( トランス ) - ジメチルシクロヘキサン、

626： 1, 3, 3 - トリメチル - 5, 5 - ジプロピルシクロヘキシルアミン、

627： 1 - アミノ - 1 - メチル - 3 ( トランス ) プロピルシクロヘキサン、

628： 1 - メチル - 3 - シス - プロピルシクロヘキシルアミン、 30

629： 1 - アミノ - 1 - メチル - 3 ( トランス ) エチルシクロヘキサン、

632： 1 - アミノ - 1, 3, 3 - トリメチル - 5 ( シス ) エチルシクロヘキサン、

633： 1 - アミノ - 1, 3, 3 - トリメチル - 5 ( トランス ) エチルシクロヘキサン、

634：シス - 3 - プロピル - 1, 5, 5 - トリメチルシクロヘキシルアミン、

635：トランス - 3 - プロピル - 1, 5, 5 - トリメチルシクロヘキシルアミン、

639： N - エチル - 1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシルアミン、

641： 1 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキサン、

642： N, N - ジメチル - 1 - アミノ - 1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキサン, . H<sub>2</sub>O、 40

644： 2 - ( 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) エチルアミン、

645： 2 - メチル - 1 - ( 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) プロピル - 2 - アミン、

662： 2 - ( 1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシル - 1 ) エチルアミン、半水和物、並びに以上の化合物の光学異性体、エナンチオマー、水和物及び薬学的に許容可能な塩

からなる群から選択される上記方法。

【 0 0 1 7 】

【 詳細な背景及び薬理学における本発明 】

最近、本発明者等の一部の者が、アフリカトリパノソーマの血流生息型のトリパノソーマ (Trypanosoma brucei) に対して抗インフルエンザウイルス薬であるリマンタジンが活性を示すことを報告した。本特許出願においては、本発明者等はアミノアルキルシクロヘキサン誘導体の殺トリパノソーマ性を開示する。これらの化合物の内の6種の物が、インビトロで、 $0.3 \sim 0.7 \mu\text{g ml}^{-1}$  の範囲の濃度において血流生息型のトリパノソーマの成長を90%を超える率で阻止することが認められた。該誘導体の構造的特徴とそれらの殺トリパノソーマ性との間の相関関係が観察され、それは疎水性の置換態様が概して活性を高めたということであった。

(方法)

#### 合成

本発明に従い利用される新規のアミノ - アルキルシクロヘキサンの合成法は、2000年3月7日発行の米国特許第6,034,134号明細書に記載されている。

#### 他の方法

該1-環状アミノ化合物は、以下の典型例に従って、対応する1-遊離アミノアルキルシクロヘキサンと選択されたアルファ、オメガ - ジハロアルキル化合物、例えば1,3-ジブロモプロパン、1,4-ジブロモブタンまたは1,5-ジブロモペンタンを反応させることによって製造できる。

#### 塩酸 N - (1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシル) ピロリジン

塩酸 1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシルアミン (12 g、58.3 mmol)、炭酸カリウム (48.4 g、350 mmol) 及び 1, 4 - ジブロモブタン (7.32 ml、61.3 mmol) を、アセトニトリル (250 ml) 中で60時間、還流した。室温まで冷却した後、この混合物を濾過しそして析出物をジエチルエーテル (600 ml) で洗浄した。その濾液をロータリーエバポレーターにより減圧下に濃縮し、そしてその残留物を減圧下 (11 mm / Hg) に分別蒸留した。129 での留分を集めて無色の油 (8.95 g) を得た。これをジエチルエーテル (120 ml) 中に溶解し、そしてジエチルエーテル (30 ml) 中の 2.7 M HCl 溶液を加えた。生じた析出物を濾別し、ジエチルエーテル (3 x 30 ml) で洗浄しそして NaOH の使用下に減圧乾燥して塩酸 N - (1, 3, 3, 5, 5 - ペンタメチルシクロヘキシル) ピロリジン水和物 (12.9 g、68%) を得た。この生成物の融点は 158 であり、そして PMR スペクトル及び元素分析は以下の通りであった。

PMR スペクトル (DMSO - d<sub>6</sub>, TMS) δ: 0.97 (6H, s, 3, 5 - CH<sub>3</sub>); 1.11 (6H, s, 3, 5 - CH<sub>3</sub>); 0.8 - 1.4 (2H, シクロヘキサン 4 - CH<sub>2</sub>); 1.41 (3H, s, 1 - CH<sub>3</sub>); 1.69 (4H, m, シクロヘキサン 2, 6 - CH<sub>2</sub>); 1.84 (4H, m, ピロリジン 3, 4 - CH<sub>2</sub>); 3.20 (4H, m, ピロリジン 2, 5 - CH<sub>2</sub>); 10.9 ppm (1H, br s, NH<sup>+</sup>) 。

元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N \* HCl \* H<sub>2</sub>O): 実測値 (%) C 65.0; H 11.7; N 5.0; 計算値 (%) C 64.8; H 11.6; N 5.0 。

#### インビトロでの寄生虫及び薬剤試験

血流生息型のトリパノソーマ (427株) を、25 cm<sup>3</sup> フラスコ中で、改変イスコフ培地 (pH 7.4) 中 37 で培養した。殺トリパノソーマ活性の程度を計るために、試験化合物 (アミノアルキルシクロヘキサン誘導体) の存在下に寄生虫を三日間成長させ、そして成長を 50% (IC<sub>50</sub>) 及び 90% (IC<sub>90</sub>) 阻止する濃度を測定した。少なくとも三回づつ行われたこれらの実験においては、未処理の培養物の密度は  $0.25 \times 10^5$  細胞数 / ml から  $4 \times 10^6$  細胞数 / ml に増加した。血球計 (ウェバー・サイエンティフィック・インターナショナル・リミテッド社製) を用いて各々の薬剤濃度において細胞密度を測定した後、感薬剤性を、対照細胞の成長に対する百分率として表した。

#### 結果

表 A は、本試験のために選択したアミノ - アルキルシクロヘキサンの基本構造を示す。

10

20

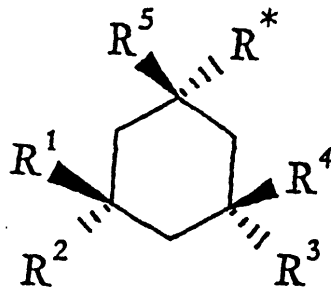
30

40

50

【 0 0 1 8 】

【 化 5 】



10

【 0 0 1 9 】

【 表 1 】

アミノ・アルキルシクロヘキサンの基本構造

MRZ	R1	R2	R3	R4	R5	R*
601	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	NH <sub>2</sub>
607	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	NH <sub>2</sub>
615	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
617	H	H	CH <sub>3</sub> (C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
618	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
620	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
621	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
627	H	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
629	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
632	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
633	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
641	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
642	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

表A

20

【 0 0 2 0 】

括弧内に示した置換基は、ラセミ混合物における代替物を示す。例えば C H<sub>3</sub> ( C<sub>3</sub> H<sub>7</sub> ) は、C H<sub>3</sub> または C<sub>3</sub> H<sub>7</sub> を意味する。

30

## インビトロ試験

予備評価において、血流生息型のトリパノゾーマを、5 μ g / m l の濃度のアミノアルキルシクロヘキサン誘導体の存在下に成長媒体中 pH 7 . 4 において三日間培養した。試験化合物について活性の範囲を観察した。次いで、90%以上の率で成長を阻止した化合物を更に試験して、それらの I C<sub>50</sub> 及び I C<sub>90</sub> を測定した。これらの化合物のうち数種の物が、はっきりとした殺トリパノゾーマ活性を有することが認められた。幾つの場合には、 - メチル - 1 - アダマンタンメチルアミンを用いた場合に従前観察されたものよりも10倍以上の活性であった。

【 0 0 2 1 】

40

培養した血流生息型トリパノゾーマに対する数種のアミノアルキルシクロヘキサン誘導体の効果を調べた。これらの化合物のうちで最も活性が高い三種の物は、互いに構造的な類似性を共有し、すなわち、シクロヘキサン環に1位で結合したアミノエチル基(662及び644、表1参照)またはアミノメチルプロピル基(645、表1参照)を有する。これらはまた、2 μ g / m l 未満の I C<sub>90</sub> を有することが認められた他の誘導体(580、601及び639、表1参照)の特徴でもある、3及び5の位置のジメチル置換基も有する。更に、得られたデータからは、化合物626(表1参照)の場合のようにジプロピル側鎖が存在すると殺トリパノゾーマ活性が著しく向上されることも見出し得る。

## 考察

50

アミノアルキルシクロヘキサン誘導体の薬理的活性は、表 1 に代表的に確認される。

【0022】

アルキルシクロヘキサン誘導体における殺トリパノソーマ活性にとっての本質的な必要条件是アミノ基を有することである。このアミノ基は、1位の所に、シクロヘキサン環に直接結合していてもよいし、または側基を介して結合していてもよい。アミノ基がシクロヘキサン環にのみ結合している化合物も、トリパノソーマに対しかなりの毒性を発揮した。これについては表 1 を参照されたい。

【0023】

アミノアルキルシクロヘキサン化合物の殺トリパノソーマ性は、3位に嵩高い側基を加えることによって高められた。シクロヘキサン環は、高められた疎水性が活性を決める重要なファクターであり得ることを示唆する。アミノアルキルシクロヘキサンの場合には疎水性と殺トリパノソーマ活性との間に有意な相間関係があった(化合物626と620を比較されたい。表1参照)。

10

表に示す代表的な結果

表 1 培養した血流生息型トリパノソーマを、アミノアルキルシクロヘキサン誘導体の存在下に37で三日間、保温した。まず、各々の化合物を検査して5 $\mu$ g/mlでの阻止効果を求めた(括弧内のデータ)。次いで、活性の高い化合物について、50%及び90%の率で成長を阻止する濃度を求めた。(++)と示した場合を除いては、各々の実験は三回づつ繰り返して行った。(++)と示した場合のデータは、6回の実験から得られたものである。値は、平均からの $\pm$ 標準偏差として示す。手持ちの化合物(20 mg/ml)をDMSO中に溶解した場合は、これは(\*)で表し、一方(#)は、50:50(v/v)のEtOH:H<sub>2</sub>O中に溶解したことを意味する。他の全ての化合物はH<sub>2</sub>O中に溶解した。対照細胞を応じて処置した。NDは、試験しなかったことを示す。

20

【0024】

【表2】

表1

化合物	$IC_{50}$ ( $\mu g ml^{-1}$ )	$IC_{90}$ ( $\mu g ml^{-1}$ )	(阻止率) ( $5\mu g ml^{-1}$ )
625	ND	ND	(0%)
629	ND	ND	(2%)
607	ND	ND	(17%)
627	ND	ND	(17%)
642	ND	ND	(21%)
620	ND	ND	(25%)
621	ND	ND	(40%)
622	ND	ND	(40%)
633	ND	ND	(68%)
641	ND	ND	(86%)
632	2.92±0.19	3.80±0.07	
635	2.23±0.33	3.67±0.06	
618	2.19±0.69	3.59±0.17	
617	1.54±0.08	2.33±0.24	
628	1.54±0.02	1.95±0.03	
615	1.45±0.07	1.93±0.02	
580	1.44±0.09	1.89±0.02	
601	1.43±0.08	1.87±0.02	
639	1.37±0.19	1.96±0.03	
634	0.57±0.13	0.77±0.15++	
614	0.55±0.11	0.88±0.09++	
*626	0.25±0.01	0.29±0.01	
662	0.24±0.03	0.38±0.08++	
644	0.23±0.02	0.31±0.03	
*645	0.22±0.02	0.29±0.01	

10

20

30

## 【0025】

## 薬学的組成物

本発明の抗トリパノソーマ症活性剤は、一種または二種以上の慣用の助剤、キャリアまたは希釈剤と一緒に、薬学的組成物の形態及びその単位投薬形態にすることができ、このような形態において、固形物、例えば被覆錠もしくは非被覆錠または充填されたカプセルとして、または液体、例えば溶液、懸濁液、エマルション、エリキシル剤またはこれらが充填されたカプセルとして（以上、全て経口投薬用）；直腸投薬用の坐剤またはカプセルの形態で、あるいは非経口的使用（静脈または皮下投与含む）用の無菌の注射可能液の形態で使用することができる。このような薬学的組成物及びその単位投薬形態は、慣用のまたは新しい成分を慣用のまたは特別な割合で、追加の活性化合物もしくは要素と組み合わせるまたは組み合わせずに含むことができ、そして上記単位投薬形態は、使用すべき意図された日投薬量範囲に相応する如何なる適当な有効量において活性成分を含むことができる。それゆえ、錠剤当たり20～100mgの活性成分を含む錠剤またはより広く10～250mgの活性成分を含む錠剤が代表的な単位投薬形態である。

40

## 治療法

好ましい治療指数に繋がるそれらの高度の抗トリパノソーマ症活性及びそれらの比較的低い毒性の故に、本発明の活性成分は、それを必要としている対象、例えばヒトを含む動物生体に対して、該活性成分による作用を受ける症状または病状あるいは代表的には本出願の他の部分に記載の症状または病状の治療、軽減もしくは向上、緩和または排除に、好ま

50

しくは一種または二種以上の薬学的に許容可能な賦形剤、キャリアまたは希釈剤と共存させてまたは同時的にまたは一緒に成らしめて、そして特に及び好ましくは該活性成分の薬学的組成物の形で、経口、直腸もしくは非経口（静脈及び皮下投与含む）または場合によっては局所的に投与するかに係わらず、有効量で投与することができる。投薬量範囲は、当然ながら特定の投薬方式、投薬形態、投薬が向けられる症状、対象及び対象の体重、並びに担当の医者または獣医の考え及び経験に基づいて、一日1～1000mg、好ましくは1日10～500mg、特に一日50～500mgであることができる。

#### 薬学的組成物の代表例

上記反応生成物は、慣用の溶剤、助剤及びキャリアを用いて錠剤、被覆錠、カプセル、点滴液、坐剤、注射液、輸液またはこれらの類似物に加工することができ、そして経口投与、直腸投与、非経口投与及び追加的なルートにより治療に使用することができる。代表的な薬学的組成物は以下の物である。

(a) 該活性成分を含む経口投与に好適な錠剤は、慣用の錠剤化技術によって調製することができる。

(b) 坐剤の場合は、通例の坐剤基材の如何なる物でも使用することができ、通例の手順によって活性成分をこのような基材中に組み入れることができる。このような基材には、例えば、通常室温下では固形であるが、体温またはそれぐらいの温度では溶融するポリエチレングリコールが挙げられる。

(c) 非経口投与（静脈投与及び皮下投与含む）用の無菌溶液の場合は、該活性成分を、通例の量の慣用の成分、例えば塩化ナトリウム及び二重蒸留水の適量と一緒に、慣用の手順、例えば濾過、アンプルまたはIV点滴ビンへの無菌充填、及び加圧滅菌等の慣用手順に従い使用する。

【0026】

他の好適な薬学的組成物は、当業者にはただちに明らかとなる。

【0027】

以下の例は、例示的な説明のためだけに記載したものであり、本発明を限定するものではない。

#### 例1

##### 錠剤処方

活性成分を10mg含む錠剤に好適な処方を以下に示す。

【0028】

【表3】

	Mg.
活性成分	10
ラクトース	63
微結晶性セルロース	21
タルカム	4
ステアリン酸マグネシウム	1
コロイダル二酸化ケイ素	1

【0029】

#### 例2

##### 錠剤処方

活性成分を100mg含む錠剤の他の好適な処方を以下に示す。

【0030】

【表4】

10

20

30

40

	Mg.	
活性成分	100	
馬鈴薯デンプン	20	
ポリビニルピロリドン	10	
フィルムコーティング及び着色した錠剤		
フィルムコーティング材は以下の材料からなる：		
ラクトース	100	
微結晶性セルロース	80	10
ゼラチン	10	
架橋したポリビニルピロリドン	10	
タルカム	10	
ステアリン酸マグネシウム	2	
コロイダル二酸化ケイ素	3	
有色顔料	5	

20

## 【0031】

## 例 3

## カプセル剤処方

活性成分を 50 mg 含むカプセル剤に好適な処方を以下に示す。

## 【0032】

## 【表 5】

	Mg.	
活性成分	50	
コーンスターチ	20	30
二塩基性リン酸カルシウム	50	
タルカム	2	
コロイダル二酸化ケイ素	2	

ゼラチン製カプセル内充填

## 【0033】

## 例 4

## 注射液

活性成分を 1 % 含む注射可能な溶液に好適な処方を以下に示す。

## 【0034】

## 【表 6】

40

活性成分	12 mg
塩化ナトリウム	8 mg
無菌水	全体を 1 ml とする量

## 【 0 0 3 5 】

## 例 5

液状経口剤処方

10

1 ml 当たり活性成分 2 mg を含む 1 L 液状混合物に好適な処方を以下に示す。

## 【 0 0 3 6 】

## 【表 7】

	G.
活性成分	2
サッカロース	250
グルコース	300
ソルビトール	150
オレンジフレーバー	10
サンセットエロー	
精製水	全体を 1000ml とする量

20

## 【 0 0 3 7 】

## 例 6

液状経口剤処方

30

1 ml 当たり活性成分を 20 mg 含む 1 L 液状混合物に好適な他の処方を以下に示す。

## 【 0 0 3 8 】

## 【表 8】

	G.
活性成分	20
トラガカント	7
グリセロール	50
サッカロース	400
メチルパラベン	0.5
プロピルパラベン	0.05
黒スグリフレーバー	10
可溶性赤色	0.02
精製水	全体を 1000ml にする量

40

## 【 0 0 3 9 】

50

例 7

## 液状経口剤処方

1 ml 当たり活性成分を 2 mg 含む 1 L 液状混合物に好適な他の処方を以下に示す。

【0040】

【表 9】

	G.
活性成分	2
サッカロース	400
ビターオレンジピールチンキ剤	20
スウィートオレンジピールチンキ剤	15
精製水	全体を 1000ml にする量

10

【0041】

例 8

## エアゾル剤処方

180 g のエアゾル液は以下の成分を含む。

20

【0042】

【表 10】

	G.
活性成分	10
オレイン酸	5
エタノール	81
精製水	9
テトラフルオロエタン	75

30

【0043】

この溶液 15 ml を、供給弁で蓋をしそして 3 . 0 b a r の圧力でパーキングしたアルミニウム製のエアゾル缶に充填する。

例 9

## TDS 剤処方

100 g の溶液は以下の成分を含む。

【0044】

【表 11】

40

	G.
活性成分	10.0
エタノール	57.5
プロピレングリコール	7.5
ジメチルスルホキシド	5.0
ヒドロキシエチルセルロース	0.4
精製水	19.6

10

## 【0045】

この溶液 1.8 ml を、粘着性の裏箔によって覆ったフリース上に付ける。この系は保護用のライナーで閉じ、そしてこのライナーは使用前に剥がす。

## 例 10

ナノ微粒子剤処方

ポリブチルシアノアクリレートナノ微粒子 10 g は以下の成分を含む。

## 【0046】

## 【表 12】

	G.
活性成分	1.0
ポロキサマー	0.1
ブチルシアノアクリレート	8.75
マンニトール	0.1
塩化ナトリウム	0.05

20

## 【0047】

ポリブチルシアノアクリレートナノ微粒子は、重合媒体としての水 / 0.1 N HCl / エタノール混合物中で乳化重合を行うことによって製造される。懸濁液中のナノ微粒子は最終的には減圧下に凍結乾燥する。

30

## 【0048】

本発明の化合物は、寄生虫血症、例えばトリパノソーマ症に対して、すなわち殺トリパノソーマ剤として動物生体、特にヒトの治療に使用することができる。

## 【0049】

選択された病気の進行の阻止または軽減のための本発明の化合物による動物生体の治療法は、一般に認められた薬学的手法によって従前指定されているように、軽減することが望まれる病気の軽減に有効な選択された投薬量を使用する。

40

## 【0050】

選択された病気または病状、特にトリパノソーマ症等の寄生虫血症の進行の阻止または軽減のための動物生体治療用の薬剤（例えば、特に殺トリパノソーマ剤）の製造に本発明の化合物を使用する方法は、本発明の化合物の有効量を薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤またはキャリアと混合する段階を含む通常の方法で行われ、そして該治療方法、薬学的組成物及び本発明の化合物を薬剤の製造に使用する方法は、全て、前述の事項及び同じ 1-アミノ化合物に関する本発明者らの先の米国特許第 6,034,134 号の開示に合致するものであり、そして典型的な酸付加塩、エナンチオマー、異性体及び水和物、並びにそれらの製造方法も同様に、1-アミノ-アルキルシクロヘキサン化合物に関する我々の先の米国特許及び国際特許出願公開に開示されている。

50

## 【 0 0 5 1 】

代表的な薬学的組成物は、該抗トリパノソーマ症活性成分を適当な薬学的に許容可能な賦形剤、希釈剤またはキャリアと混合することによって調製され、そしてこれには錠剤、カプセル剤、注射液、液状経口剤調合物、エアゾル剤調合物、TDS調合物及びナノ微粒子剤調合物が包含され、それゆえ、経口投与用薬剤、注射可能な薬剤または皮膚用の薬剤が、ここでもまた同様に上述の事項及び該1-アミノ-アルキルシクロヘキサンに関する本発明者等の米国特許第6,034,134号に記載の薬学的組成物の例に従って調製される。

## 【 0 0 5 2 】

本発明は、これらの特定の操作細目や、上記の特定の組成物、方法、手順または態様に限定されるものではないと理解されたい。なぜならば、明らかな変更及び均等物及び方法は当業者には明らかであるからである。すなわち、本発明は、添付の特許請求の範囲に法的に与えられ得る全範囲によってのみ制限されるものである。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
28 March 2002 (28.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/24186 A1**

- (51) International Patent Classification: **A61K 31/13**,  
A61P 33/02 Deglava 108/2-36, LV-1082 Riga (LV). **JIRGENSONS, Algars**; Basteja Bulv. 10-48, LV-1050 Riga (LV). **GOLD, Markus**; Kranichstrasse 9, 6085 Nauheim (DE).
- (21) International Application Number: PCT/EP01/10731
- (22) International Filing Date:  
14 September 2001 (14.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
09/664,629 19 September 2000 (19.09.2000) US
- (71) Applicant: **MERZ + CO. GMBH & CO.** [DE/DE]; Eckenheimer Landstrasse 100-104, 60318 Frankfurt (DE).
- (74) Agents: **MARSDEN, John, Christopher** et al.; Frank B. Dehn & Co., 179 Queen Victoria Street, London EC4V 4EL (GB).
- (81) Designated States (*national*): AU, CA, CN, CZ, CZ (utility model), GE, HU, IL, JP, KR, MX, NO, PL, UA.
- (84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (72) Inventors: **KELLY, John, M.**, 67 The Crosspath, Radlett, Hertfordshire WD7 8HP (GB). **KALVINSH, Ivars**; Miera 17-8, LV-2169 Salaspils (LV). **KAUSS, Valerjans, A.**
- Published:  
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/24186 A1

(54) Title: 1-AMINO-ALKYL CYCLOHEXANES AS TRY PANOCIDAL AGENTS

(57) Abstract: Certain 1-aminoalkylcyclohexanes are antitrypanosomiasis agents and trypanocides. Pharmaceutical compositions thereof for such purpose and method of making same, as well as method of treating trypanosomiasis therewith.

1-AMINO-ALKYLCYCLOHEXANES AS TRYPANOCIDAL AGENTSField of Invention

New use of 1-amino-alkylcyclohexanes, i.e., as anti-parasitemial, anti-trypanosomiasis, or trypanocidal agents.

Background of the Invention

Vector control and other public health measures have a successful history of containing African trypanosomiasis. However, war, civil unrest and economic problems have resulted in a breakdown of these interventions and the estimated annual incidence is now 300,000 cases. The causative agents of human trypanosomiasis are the tsetse fly-transmitted protozoan parasites *Trypanosoma brucei gambiense* (western and central Africa) and *Trypanosoma brucei rhodesiense* (eastern and southern Africa). In the bloodstream of infected individuals antigenic variation by the parasite prevents elimination by the immune system and the development of a vaccine is not considered feasible. The drugs used to treat trypanosomiasis are unsatisfactory. They all require hospitalization, are expensive, can fail to eradicate parasitemia and often have toxic side effects. Melarsoprol, which is used against the advanced stage of the disease that occurs once trypanosomes have invaded the central nervous system, causes 5 to 10% patient mortality due to arsenic encephalopathy. The only other drug available for clinical use against this

WO 02/24186

PCT/EP01/10731

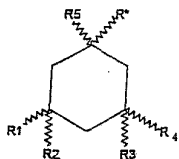
stage of the disease, difluoromethylornithine (DFMO), has limited efficacy against T.b. rhodesiense infections and is very expensive. In the absence of treatment, trypanosomiasis is fatal and the development of new chemotherapeutic approaches is thus a priority.

#### Prior Art

The prior art is represented by our prior USP 6,034,134 of March 7, 2000 and our published application WO 99/01416, PCT/EP98/04026, and Parsons et al. Neuropharmacology 38, 85-108 (1999), wherein the active compounds utilized according to the present invention are disclosed and disclosed to be NMDA receptor antagonists and anticonvulsants. We have subsequently disclosed them to be useful as 5HT<sub>3</sub> and neuronal nicotinic receptor antagonists.

#### The Present Invention

The present invention is directed to a new use of 1-amino-alkylcyclohexane compounds selected from the group consisting of those of the formula



wherein R\* is  $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$   
 wherein  $n+m = 0, 1, \text{ or } 2$

wherein R<sup>1</sup> through R<sup>7</sup> are independently selected from the group consisting of hydrogen and lower-alkyl (1-6C), and wherein R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> each represent hydrogen or lower-alkyl (1-6C) or together represent lower-alkylene  $-(CH_2)_x-$  wherein x is 2 to 5, inclusive, and enantiomers, optical isomers, hydrates, and pharmaceutically-acceptable salts thereof, as well as pharmaceutical compositions thereof,

and the preparation and use of such compounds and compositions for the treatment of a living animal as antitrypanosomiasis agents and as trypanocides.

Representative of these compounds are as follows:

MRZ 579: 1-Amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane,  
580: 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexylmethylamine,  
601: 1-Amino-1-propyl-3,3,5,5-tetramethylcyclohexane,  
607: 1-Amino-1,3,3,5(trans)-tetramethylcyclohexane (axial amino group),  
614: 3-Propyl-1,3,5,5-tetramethylcyclohexylamine semihydrate (mixture of diastereomers ~ 1:2)  
615: 1-Amino-1,3,5,5-tetramethyl-3-ethylcyclohexane (mixture of diastereomers),  
616: 1-Amino-1,3,5-trimethylcyclohexane (mixture of diastereomers),  
617: 1-Amino-1,3-dimethyl-3-propylcyclohexane (mixture of diastereomers),  
618: 1-Amino-1,3 (trans),5 (trans)-trimethyl-3(cis)-propylcyclohexane,  
620: 1-Amino-1,3-dimethyl-3-ethylcyclohexane,  
621: 1-Amino-1,3,3-trimethylcyclohexane,  
622: cis-3-Ethyl-1, trans-3, trans-5-trimethylcyclohexamine,  
625: 1-Amino-1,3 (trans)-dimethylcyclohexane,  
626: 1,3,3-Trimethyl-5,5-dipropylcyclohexylamine,  
627: 1-Amino-1-methyl-3 (trans) propylcyclohexane,  
628: 1-Methyl-3-cis-propylcyclohexylamine,  
629: 1-Amino-1-methyl-3 (trans) ethylcyclohexane,  
632: 1-Amino-1,3,3-trimethyl-5 (cis) ethylcyclohexane,  
633: 1-Amino-1,3,3-trimethyl-5 (trans) ethylcyclohexane,  
634: cis-3-Propyl-1,5,5-trimethylcyclohexylamine,  
635: trans-3-Propyl-1,5,5-trimethylcyclohexylamine ,  
639: N-Ethyl-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexylamine,  
640: N-methyl-1-Amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane,  
641: 1-Amino-1-methylcyclohexane,

WO 02/24186

PCT/EP01/10731

642: N,N-dimethyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane,  
644: 2-(3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyl)ethylamine,  
645: 2-Methyl-1-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)propyl-2-amine,  
662: 2-(1,3,3,5,5-Pentamethylcyclohexyl-1) ethylamine, semihydrate  
705: N-(1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexyl) pyrrolidine,  
680: 1-amino-1,3(trans),5(trans)-trimethylcyclohexane,  
681: 1-amino-1,3(cis),5(cis)-trimethylcyclohexane, .H<sub>2</sub>O,  
682: 1-amino-(1R,5S)trans-5-ethyl-1,3,3-trimethylcyclohexane,  
683: 1-amino-(1S,5S)cis-5-ethyl-1,3,3-trimethylcyclohexane, .H<sub>2</sub>O,  
1-Amino-1,5,5-trimethyl-3(cis)-isopropyl-cyclohexane ,  
1-Amino-1,5,5-trimethyl-3(trans)-isopropyl-cyclohexane ,  
1-Amino-1-methyl-3(cis)-ethyl-cyclohexane ,  
1-Amino-1-methyl-3(cis)-methyl-cyclohexane ,  
1-Amino-5,5-diethyl-1,3,3-trimethyl-cyclohexane , and  
Also, 1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane,  
1-amino-1,5,5-trimethyl-3,3-diethylcyclohexane,  
1-amino-1-ethyl-3,3,5,5-tetramethylcyclohexane,  
N-ethyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane,  
N-(1,3,5-trimethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,  
N-[1,3(trans),5(trans)-trimethylcyclohexyl]pyrrolidine or piperidine,  
N-[1,3(cis),5(cis)-trimethylcyclohexyl]pyrrolidine or piperidine,  
N-(1,3,3,5-tetramethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,  
N-(1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,  
N-(1,3,5,5-tetramethyl-3-ethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,

WO 02/24186

PCT/EP01/10731

N-(1,5,5-trimethyl-3,3-diethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,  
N-(1,3,3-trimethyl-cis-5-ethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,  
N-[(1S,5S)cis-5-ethyl-1,3,3-trimethylcyclohexyl]pyrrolidine or piperidine,  
N-(1,3,3-trimethyl-trans-5-ethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,  
N-[(1R,5S)trans-5-ethyl-1,3,3-trimethylcyclohexyl]pyrrolidine or piperidine,  
N-(1-ethyl-3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine, and  
N-(1-propyl-3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)pyrrolidine or piperidine,  
and optical isomers, enantiomers, and the hydrochloride, hydrobromide, hydrochloride hydrate, or other pharmaceutically-acceptable salts of any of the foregoing.

Of particular interest are compounds of the foregoing formula wherein at least R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, and R<sup>5</sup> are lower-alkyl and those compounds wherein R<sup>1</sup> through R<sup>5</sup> are methyl, those wherein x is 4 or 5, and in particular the compound N-(1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexyl) pyrrolidine, and optical isomers, enantiomers, hydrates and pharmaceutically-acceptable salts thereof.

In our USP 6,034,134 of March 7, 2000, we disclosed compounds of the foregoing formula, pharmaceutical compositions thereof, and their use as NMDA-receptor antagonists and anticonvulsants. It has now been found that compounds of the foregoing formula and optical isomers, enantiomers, hydrates and pharmaceutically-acceptable salts thereof, in addition to their NMDA antagonist and anticonvulsant properties, quite unpredictably possess a high degree of anti-

WO 02/24186

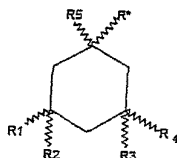
PCT/EP01/10731

trypanosomiasis activity, making them useful in the treatment of trypanosomiasis and as trypanocides.

SUMMARY OF THE INVENTION

What we therefore believe to be comprised by our present invention may be summarized, *inter alia*, in the following words:

A method-of-treating a living animal for inhibition of progression or alleviation of a condition which is alleviated by an anti-trypanosomiasis agent or trypanocide, comprising the step of administering to the said living animal an amount of a 1-aminoalkylcyclohexane compound selected from the group consisting of those of the formula



wherein  $R^*$  is  $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$

wherein  $n+m = 0, 1, \text{ or } 2$

wherein  $R^1$  through  $R^7$  are independently selected from the group consisting of hydrogen and lower-alkyl (1-6C), wherein  $R^8$  and  $R^9$  are independently selected from the group consisting of hydrogen and lower-alkyl (1-6C) or together represent lower-alkylene  $-(CH_2)_x-$  wherein  $x$  is 2 to 5, inclusive, and optical isomers, enantiomers, hydrates, and pharmaceutically-acceptable salts thereof, which is effective for the said purpose; such a

method wherein at least  $R^1$ ,  $R^4$ , and  $R^5$  are lower-alkyl; such a

WO 02/24186

PCT/EP01/10731

method wherein R<sup>1</sup> through R<sup>5</sup> are methyl; such a  
method wherein R<sup>1</sup> is ethyl; such a  
method wherein R<sup>2</sup> is ethyl; such a  
method wherein R<sup>3</sup> is ethyl; such a  
method wherein R<sup>4</sup> is ethyl; such a  
method wherein R<sup>5</sup> is ethyl; such a  
method wherein R<sup>5</sup> is propyl; such a  
method wherein R<sup>6</sup> or R<sup>7</sup> is methyl; such a  
method wherein R<sup>6</sup> or R<sup>7</sup> is ethyl; such a  
method wherein X is 4 or 5; such a  
method wherein the compound is selected from the  
group consisting of  
580: 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexylmethylamine,  
601: 1-Amino-1-propyl-3,3,5,5-tetramethylcyclohexane,  
607: 1-Amino-1,3,3,5(trans)-tetramethylcyclohexane (axial  
amino group),  
614: 3-Propyl-1,3,5,5-tetramethylcyclohexylamine  
semihydrate (mixture of diastereomers ~ 1:2)  
615: 1-Amino-1,3,5,5-tetramethyl-3-ethylcyclohexane  
(mixture of diastereomers),  
617: 1-Amino-1,3-dimethyl-3-propylcyclohexane (mixture of  
diastereomers),  
618: 1-Amino-1,3 (trans),5 (trans)-trimethyl-3(cis)-  
propylcyclohexane,  
620: 1-Amino-1,3-dimethyl-3-ethylcyclohexane,  
621: 1-Amino-1,3,3-trimethylcyclohexane,  
622: cis-3-Ethyl-1, trans-3, trans-5-trimethylcyclohex-  
amine,  
625: 1-Amino-1,3 (trans)-dimethylcyclohexane,  
626: 1,3,3-Trimethyl-5,5-dipropylcyclohexylamine,  
627: 1-Amino-1-methyl-3 (trans) propylcyclohexane,  
628: 1-Methyl-3-cis-propylcyclohexylamine,  
629: 1-Amino-1-methyl-3 (trans) ethylcyclohexane,  
632: 1-Amino-1,3,3-trimethyl-5 (cis) ethylcyclohexane,

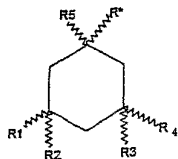
WO 02/24186

PCT/EP01/10731

633: 1-Amino-1,3,3-trimethyl-5 (trans) ethylcyclohexane,  
 634: cis-3-Propyl-1,5,5-trimethylcyclohexylamine,  
 635: trans-3-Propyl-1,5,5-trimethylcyclohexylamine ,  
 639: N-Ethyl-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexylamine,  
 641: 1-Amino-1-methylcyclohexane,  
 642: N,N-dimethyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane,  
 644: 2-(3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyl)ethylamine,  
 645: 2-Methyl-1-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)propyl-2-amine,  
 662: 2-(1,3,3,5,5-Pentamethylcyclohexyl-1) ethylamine, semihydrate,  
 and optical isomers, enantiomers, hydrates and pharmaceutically-acceptable salts of any of the foregoing; and such a

method wherein the compound is administered in the form of a pharmaceutical composition thereof comprising the compound in combination with one or more pharmaceutically-acceptable diluents, excipients, or carriers.

Moreover, the use of a 1-aminoalkylcyclohexane selected from the group consisting of those of the formula



wherein  $R^*$  is  $-(CH_2)_n-(CR^6R^7)_m-NR^8R^9$

wherein  $n+m = 0, 1, \text{ or } 2$

wherein  $R^1$  through  $R^7$  are independently selected from the group consisting of hydrogen and lower-alkyl (1-6C),

wherein  $R^8$  and  $R^9$  are independently selected from the

WO 02/24186

PCT/EP01/10731

group consisting of hydrogen and lower-alkyl or together represent lower-alkylene  $-(CH_2)_x-$  wherein x is 2 to 5, inclusive, and optical isomers, enantiomers, hydrates, and pharmaceutically-acceptable salts thereof, in the manufacture of a medicament to treat a living animal for alleviation or elimination of trypanosomiasis; such a use wherein at least  $R^1$ ,  $R^4$ , and  $R^5$  are lower-alkyl;

such a

use wherein  $R^1$  through  $R^5$  are methyl; such a

use wherein x is 4 or 5; such a

use wherein the compound is selected from the group

consisting of

580: 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexylmethylamine,

601: 1-Amino-1-propyl-3,3,5,5-tetramethylcyclohexane,

607: 1-Amino-1,3,3,5(trans)-tetramethylcyclohexane (axial amino group),

614: 3-Propyl-1,3,5,5-tetramethylcyclohexylamine

semihydrate (mixture of diastereomers - 1:2)

615: 1-Amino-1,3,5,5-tetramethyl-3-ethylcyclohexane

(mixture of diastereomers),

617: 1-Amino-1,3-dimethyl-3-propylcyclohexane (mixture of diastereomers),

618: 1-Amino-1,3 (trans),5 (trans)-trimethyl-3 (cis)-propylcyclohexane,

620: 1-Amino-1,3-dimethyl-3-ethylcyclohexane,

621: 1-Amino-1,3,3-trimethylcyclohexane,

622: cis-3-Ethyl-1, trans-3, trans-5-trimethylcyclohex-amine,

625: 1-Amino-1,3 (trans)-dimethylcyclohexane,

626: 1,3,3-Trimethyl-5,5-dipropylcyclohexylamine,

627: 1-Amino-1-methyl-3 (trans) propylcyclohexane,

628: 1-Methyl-3-cis-propylcyclohexylamine,

629: 1-Amino-1-methyl-3 (trans) ethylcyclohexane,

632: 1-Amino-1,3,3-trimethyl-5 (cis) ethylcyclohexane,

WO 02/24186

PCT/EP01/10731

633: 1-Amino-1,3,3-trimethyl-5 (trans) ethylcyclohexane,  
634: cis-3-Propyl-1,5,5-trimethylcyclohexylamine,  
635: trans-3-Propyl-1,5,5-trimethylcyclohexylamine ,  
639: N-Ethyl-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexylamine,  
641: 1-Amino-1-methylcyclohexane,  
642: N,N-dimethyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclo-  
hexane, .H<sub>2</sub>O  
644: 2-(3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyl)ethylamine,  
645: 2-Methyl-1-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)propyl-2-  
amine,  
662: 2-(1,3,3,5,5-Pentamethylcyclohexyl-1) ethylamine,  
semihydrate,  
and optical isomers, enantiomers, hydrates and  
pharmaceutically-acceptable salts of any of the  
foregoing.

THE PRESENT INVENTION IN DETAIL

Background and Pharmacology

Some of us reported recently that the bloodstream form of the African trypanosome, *Trypanosoma brucei*, is sensitive to the anti-influenza virus drug rimantadine. In this patent application, we describe the trypanocidal properties of aminoalkylcyclohexane derivatives. Six of the compounds were found to inhibit growth *in vitro* of bloodstream form *T. brucei* by greater than 90% at concentrations in the range 0.3-0.7  $\mu\text{g ml}^{-1}$ . A correlation between structural features of the derivatives and their trypanocidal properties was observed; hydrophobic substitutions generally enhanced activity.

METHODSSynthesis

The synthesis of the novel amino-alkylcyclohexanes which are utilized according to the present invention has been described in USP 6,034,134 of March 7, 2000.

Alternative Procedure

The 1-cyclic amino compounds may also be prepared by reacting the corresponding 1-free amino-alkylcyclohexane and the selected alpha, omega-dihaloalkyl compound, e.g., 1,3-dibromopropane, 1,4-dibromobutane, or 1,5-dibromopentane, according to the following representative example:

N-(1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexyl)pyrrolidine hydrochloride

1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexylamine hydrochloride (12 g, 58.3 mmol), potassium carbonate (48.4 g, 350 mmol) and 1,4-dibromobutane (7.32 ml, 61.3 mmol) were refluxed in acetonitrile (250 ml) for 60h. After cooling to r.t., the mixture was filtered and the precipitate was washed with diethyl ether (600 ml). The filtrate was concentrated in vacuo by rotary evaporation and the residue was fractionally distilled at reduced pressure (11mm/Hg). The fraction at 129°C was collected to obtain colorless oil (8.95 g). This was dissolved in diethyl ether (120 ml) and 2.7 M HCl solution in diethyl ether (30 ml) was added. The resulting precipitate was filtered off, washed with diethyl ether (3\*30 ml) and dried in vacuo over NaOH to give N-(1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexyl) pyrrolidine hydrochloride hydrate (12.9 g, 68%) with m.p. 158°C. PMR spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ: 0.97 (6H, s, 3,5-CH<sub>3</sub>); 1.11 (6H, s, 3,5-CH<sub>3</sub>); 0.8 - 1.4 (2H, cyclohexane 4-CH<sub>2</sub>) 1.41 (3H, s, 1-CH<sub>3</sub>); 1.69 (4H, m, cyclohexane 2,6-CH<sub>2</sub>); 1.84 (4H, m, pyrrolidine 3,4-CH<sub>2</sub>); 3.20 (4H, m, pyrrolidine 2,5-CH<sub>2</sub>); 10.9 ppm (1H, br s, NH+).

WO 02/24186

PCT/EP01/10731

*Elemental analysis* (C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>n·HCl·H<sub>2</sub>O) Found (%) C 65.0; H 11.7; N 5.0 Calculated (%) C 64.8; H 11.6; N 5.0.

Parasites and drug testing in vitro

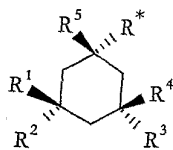
Bloodstream form T-brucei (strain 427) were cultured in 25 cm<sup>3</sup> flasks at 37°C in modified Iscove's medium (pH 7.4). To establish the extent of trypanocidal activity, parasites were grown for three days in the presence of test compounds (aminoalkylcyclohexane derivatives) and the concentrations which inhibited growth by 50% (IC<sub>50</sub>) and 90% (IC<sub>90</sub>) were determined. In these experiments, which were performed at least in triplicate, the density of untreated cultures increased from 0.25 x 10<sup>5</sup> cells ml<sup>-1</sup> to 4 x 10<sup>6</sup> cells ml<sup>-1</sup>. After determination of cell densities at each drug concentration using a hemocytometer (Weber Scientific International Ltd), drug sensitivity was expressed as a percentage of growth of control cells.

Results

Table A shows the general structure of selected amino-alkylcyclohexanes used in the present study.

WO 02/24186

PCT/EP01/10731



Basic Structure of the Amino-alkylcyclohexanes

MRZ	R1	R2	R3	R4	R5	R*
601	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>
607	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>
615	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
617	H	H	CH <sub>3</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
618	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
620	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
621	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
627	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
629	H	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
632	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
633	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
641	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>
642	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>

Table A

Substitutions in brackets represent alternatives in racemic mixtures, e.g., CH<sub>3</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) means CH<sub>3</sub> or C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

#### Testing in vitro

In a preliminary screen, bloodstream form *T. brucei* were cultured for 3 days in growth medium at pH 7.4 in the presence of aminoalkylcyclohexane derivatives at a concentration of 5 µg ml<sup>-1</sup>. A range of activities was observed with the compounds tested. The compounds which inhibited growth by 90% or greater were then tested further to determine their IC<sub>50</sub>s and IC<sub>90</sub>s. Several of the compounds were found to have appreciable trypanocidal activity. In some cases, this was more than 10 times greater than had previously been observed with α-methyl-1-adamantane methylamine.

The effects of a number of aminoalkylcyclohexane derivatives on cultured bloodstream form *T.brucei* were investigated. The three most active of these compounds share structural similarities with each other, having aminoethyl (662 and 644 - cf. Table 1) or aminomethylpropyl (645 - cf. Table 1) groups attached to the cyclohexane ring at position 1. They also have dimethyl substitutions at the 3 and 5 positions, a feature present in other derivatives (580, 601 and 639 - cf. Table 1) found to have an  $IC_{50}$  of less than  $2 \mu\text{g ml}^{-1}$ . It can also be seen from our data that the presence of dipropyl side chains, as in compound 626 (cf. Table 1), greatly increases the trypanocidal activity.

#### DISCUSSION

The pharmacological activity of aminoalkylcyclohexane derivatives is representatively identified in Table 1.

An essential requirement for trypanocidal activity in the alkylcyclohexane derivatives is possession of an amino group. This can be attached directly to the cyclohexane ring or be attached via a side chain at the 1 position. Compounds in which the amino group is attached only to a cyclohexane ring also exhibited considerable toxicity to trypanosomes. See Table 1.

The trypanocidal properties of aminoalkylcyclohexane compounds were enhanced by the addition of a bulky side group at position 3. A cyclohexane ring suggests that increased hydrophobicity may be an important factor in determining the activity. There was a significant correlation between hydrophobicity and trypanocidal activity with aminoalkylcyclohexanes (compare compounds 626 and 620; Table 1).

#### THE TABLE REPRESENTATIVE RESULTS

Table 1 Cultured bloodstream form *T. brucei* were incubated at 37° for 3 days in the presence of

WO 02/24186

PCT/EP01/10731

aminoalkylcyclohexane derivatives. Initially each compound was screened to determine the inhibitory effect at  $5\mu\text{g ml}^{-1}$  (data in brackets). For the more active compounds, the concentrations that inhibited growth by 50% and 90% were then evaluated. Each experiment was performed in triplicate, except where indicated (++) . These data were obtained from six experiments. Values are presented as  $\pm$  SD from the mean. Where stock compounds ( $20\text{ mg ml}^{-1}$ ) were dissolved in DMSO that are indicated as (\*) and (#) indicates that they were dissolved in 50:50 (v/v) EtOH:H<sub>2</sub>O. All other compounds were dissolved in H<sub>2</sub>O. Control cells were treated accordingly. ND stands for not done.

TABLE 1

COMPOUND	<u>IC<sub>50</sub></u> ( $\mu\text{g ml}^{-1}$ )	<u>IC<sub>90</sub></u> ( $\mu\text{g ml}^{-1}$ )	<u>(Inhibition)</u> ( $5\mu\text{g ml}^{-1}$ )
625	ND	ND	(0%)
629	ND	ND	(2%)
607	ND	ND	(17%)
627	ND	ND	(17%)
642	ND	ND	(21%)
620	ND	ND	(25%)
621	ND	ND	(40%)
622	ND	ND	(40%)
633	ND	ND	(68%)
641	ND	ND	(86%)
632	2.92 $\pm$ 0.19	3.80 $\pm$ 0.07	
635	2.23 $\pm$ 0.33	3.67 $\pm$ 0.06	
618	2.19 $\pm$ 0.69	3.59 $\pm$ 0.17	
617	1.54 $\pm$ 0.08	2.33 $\pm$ 0.24	
628	1.54 $\pm$ 0.02	1.95 $\pm$ 0.03	
615	1.45 $\pm$ 0.07	1.93 $\pm$ 0.02	
580	1.44 $\pm$ 0.09	1.89 $\pm$ 0.02	
601	1.43 $\pm$ 0.08	1.87 $\pm$ 0.02	
639	1.37 $\pm$ 0.19	1.96 $\pm$ 0.03	

WO 02/24186

PCT/EP01/10731

634	0.57±0.13	0.77±0.15++
614	0.55±0.11	0.88±0.09++
*626	0.25±0.01	0.29±0.01
662	0.24±0.03	0.38±0.08++
644	0.23±0.02	0.31±0.03
*645	0.22±0.02	0.29±0.01

#### PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

The active anti-trypanosomiasis agents of the invention, together with one or more conventional adjuvants, carriers, or diluents, may be placed into the form of pharmaceutical compositions and unit dosages thereof, and in such form may be employed as solids, such as coated or uncoated tablets or filled capsules, or liquids, such as solutions, suspensions, emulsions, elixirs, or capsules filled with the same, all for oral use; in the form of suppositories or capsules for rectal administration or in the form of sterile injectable solutions for parenteral (including intravenous or subcutaneous) use. Such pharmaceutical compositions and unit dosage forms thereof may comprise conventional or new ingredients in conventional or special proportions, with or without additional active compounds or principles, and such unit dosage forms may contain any suitable effective amount of the active ingredient commensurate with the intended daily dosage range to be employed. Tablets containing twenty (20) to one hundred (100) milligrams of active ingredient or, more broadly, ten (10) to two hundred fifty (250) milligrams per tablet, are accordingly representative unit dosage forms.

#### METHOD OF TREATING

Due to their high degree of anti-trypanosomiasis activity and their relatively low toxicity, together presenting a favorable therapeutic index, the active principles of the invention may be administered to a

subject, e.g., a living animal (including a human) body, in need thereof, for the treatment, alleviation, or amelioration, palliation, or elimination of an indication or condition which is susceptible thereto, or representatively of an indication or condition set forth elsewhere in this application, preferably concurrently, simultaneously, or together with one or more pharmaceutically-acceptable excipients, carriers, or diluents, especially and preferably in the form of a pharmaceutical composition thereof, whether by oral, rectal, or parental (including intravenous and subcutaneous) or in some cases even topical route, in an effective amount. Dosage ranges may be 1-1000 milligrams daily, preferably 10-500 milligrams daily, and especially 50-500 milligrams daily, depending as usual upon the exact mode of administration, form in which administered, the indication toward which the administration is directed, the subject involved and the body weight of the subject involved, and the preference and experience of the physician or veterinarian in charge.

EXAMPLES OF REPRESENTATIVE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

With the aid of commonly used solvents, auxiliary agents and carriers, the reaction products can be processed into tablets, coated tablets, capsules, drip solutions, suppositories, injection and infusion preparations, and the like and can be therapeutically applied by the oral, rectal, parenteral, and additional routes. Representative pharmaceutical compositions follow.

(a) Tablets suitable for oral administration which contain the active ingredient may be prepared by conventional tableting techniques.

(b) For suppositories, any usual suppository base may be employed for incorporation therein by usual procedure of the active ingredient, such as a polyethyleneglycol which is a solid at normal room temperature but which melts at or about body temperature.

WO 02/24186

PCT/EP01/10731

(c) For parental (including intravenous and subcutaneous) sterile solutions, the active ingredient together with conventional ingredients in usual amounts are employed, such as for example sodium chloride and double-distilled water q.s., according to conventional procedure, such as filtration, aseptic filling into ampoules or IV-drip bottles, and autoclaving for sterility.

Other suitable pharmaceutical compositions will be immediately apparent to one skilled in the art.

\* \* \* \* \*

The following examples are given by way of illustration only and are not to be construed as limiting.

EXAMPLE 1

## Tablet Formulation

A suitable formulation for a tablet containing 10 milligrams of active ingredient is as follows:

	Mg.
Active Ingredient	10
Lactose	63
Microcrystalline Cellulose	21
Talcum	4
Magnesium stearate	1
Colloidal silicon dioxide	1

EXAMPLE 2

## Tablet Formulation

Another suitable formulation for a tablet containing 100 mg is as follows:

	Mg.
Active Ingredient	100
Potato starch	20
Polyvinylpyrrolidone	10
Film coated and colored.	

WO 02/24186

PCT/EP01/10731

The film coating material consists of:

Lactose	100
Microcryst. Cellulose	80
Gelatin	10
Polyvinylpyrrolidone, crosslinked	10
Talcum	10
Magnesium stearate	2
Colloidal silicon dioxide	3
Color pigments	5

EXAMPLE 3

## Capsule Formulation

A suitable formulation for a capsule containing 50 milligrams of active ingredient is as follows:

	Mg.
Active Ingredient	50
Corn starch	20
Dibasic calcium phosphate	50
Talcum	2
Colloidal silicon dioxide	2

Filled in a gelatin capsule.

EXAMPLE 4

## Solution for injection

A suitable formulation for an injectable solution containing one percent of active ingredient is as follows:

Active Ingredient	mg	12
Sodium chloride	mg	8
Sterile water to make	ml	1

WO 02/24186

PCT/EP01/10731

EXAMPLE 5

## Liquid oral formulation

A suitable formulation for 1 liter of a liquid mixture containing 2 milligrams of active ingredient in one milliliter of the mixture is as follows:

G.	
Active Ingredient	2
Saccharose	250
Glucose	300
Sorbitol	150
Orange flavor	10
Sunset yellow.	
Purified water to make a total of 1000 ml.	

EXAMPLE 6

## Liquid oral formulation

Another suitable formulation for 1 liter of a liquid mixture containing 20 milligrams of active ingredient in one milliliter of the mixture is as follows:

G.	
Active Ingredient	20
Tragacanth	7
Glycerol	50
Saccharose	400
Methylparaben	0.5
Propylparaben	0.05
Black currant-flavor	10
Soluble Red color	0.02
Purified water to make a total of 1000 ml.	

WO 02/24186

PCT/EP01/10731

EXAMPLE 7

Liquid oral formulation

Another suitable formulation for 1 liter of a liquid mixture containing 2 milligrams of active ingredient in one milliliter of the mixture is as follows:

G.	
Active Ingredient	2
Saccharose	400
Bitter orange peel tincture	20
Sweet orange peel tincture	15
Purified water to make a total of 1000 ml.	

EXAMPLE 8Aerosol formulation

180 g aerosol solution contain:

G.	
Active Ingredient	10
Oleic acid	5
Ethanol	81
Purified Water	9
Tetrafluoroethane	75

15 ml of the solution are filled into aluminum aerosol cans, capped with a dosing valve, purged with 3.0 bar.

EXAMPLE 9TDS formulation

100 g solution contain:

G.	
Active Ingredient	10.0
Ethanol	57.5
Propyleneglycol	7.5
Dimethylsulfoxide	5.0
Hydroxyethylcellulose	0.4
Purified water	19.6

1.8 ml of the solution are placed on a fleece covered by an adhesive backing foil. The system is closed by a protective liner which will be removed before use.

EXAMPLE 10Nanoparticle formulation

10 g of polybutylcyanoacrylate nanoparticles contain:

	G.
Active Ingredient	1.0
Poloxamer	0.1
Butylcyanoacrylate	8.75
Mannitol	0.1
Sodiumchloride	0.05

Polybutylcyanoacrylate nanoparticles are prepared by emulsion polymerization in a water/0.1 N HCl/ethanol mixture as polymerization medium. The nanoparticles in the suspension are finally lyophilized under vacuum.

The compounds of the invention thus find application in the treatment of a living animal body, especially a human, for parasitemia such as trypanosomiasis or as trypanocidal agents.

The method-of-treating a living animal body with a compound of the invention, for the inhibition of progression or alleviation of the selected ailment therein, is as previously stated by any normally-accepted pharmaceutical route, employing the selected dosage which is effective in the alleviation of the particular ailment desired to be alleviated.

Use of the compounds of the present invention in the manufacture of a medicament for the treatment of a living animal for inhibition of progression or alleviation of the selected ailment or condition, particularly for parasitemia such as trypanosomiasis or as trypanocidal agents, is carried out in the usual manner comprising the step of admixing an effective amount of a compound of the invention with a pharmaceutically-acceptable diluent, excipient, or carrier, and the method-of-treating, pharmaceutical compositions, and use of a compound of the present invention in the manufacture of a medicament are

WO 02/24186

PCT/EP01/10731

all in accord with the foregoing and with the disclosure of our prior USP 6,034,134 for the same 1-amino compounds, and representative acid addition salts, enantiomers, isomers, and hydrates, and their method of preparation is likewise disclosed in our prior USP and published WO application for the 1-amino-alkylcyclohexane compounds.

Representative pharmaceutical compositions are prepared by admixing the active anti-trypanosomiasis ingredient with a suitable pharmaceutically-acceptable excipient, diluent, or carrier, include tablets, capsules, solutions for injection, liquid oral formulations, aerosol formulations, TDS formulations, and nanoparticle formulations, thus to produce medicaments for oral, injectable, or dermal use, also in accord with the foregoing and also in accord with examples of pharmaceutical compositions given in our U.S. patent 6,034,134 for these 1-amino-alkylcyclohexanes.

\* \* \* \* \*

It is to be understood that the invention is not to be limited to the exact details of operation, or to the exact compositions, methods, procedures, or embodiments shown and described, as obvious modifications and equivalents will be apparent to one skilled in the art, and the invention is therefore to be limited only by the full scope which can be legally accorded to the appended claims.

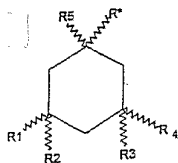
WO 02/24186

PCT/EP01/10731

- 24 -

Claims

1. A method of treating a living animal for inhibition of progression of or for alleviation of a condition which is alleviated by an anti-trypanosomiasis agent or by a trypanocide, comprising the step of administering to the said living animal an effective amount of a 1-aminoalkylcyclohexane compound of formula



wherein:

$R^8$  is  $-(CH_2)_n-(CR^7)_m-NR^8R^9$ ;

$n+m = 0, 1$  or  $2$ ;

$R^1$  through  $R^7$  are independently selected from hydrogen and  $C_{1-6}$  alkyl;

$R^8$  and  $R^9$  are independently selected from hydrogen and  $C_{1-6}$  alkyl or together represent a  $C_{2-5}$  alkylene group, or an optical isomer, enantiomer, hydrate, or pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A method of claim 1 wherein at least  $R^1$ ,  $R^4$  and  $R^5$  are  $C_{1-6}$  alkyl.
3. A method of claim 2 wherein  $R^1$  through  $R^5$  are methyl.
4. A method of claim 1 wherein one of  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$  is ethyl.
5. A method of claim 1 or claim 2 wherein  $R^5$  is propyl.

WO 02/24186

PCT/EP01/10731

- 25 -

6. A method of any one of claims 1 to 3 wherein R<sup>6</sup> or R<sup>7</sup> is methyl.
7. A method of any one of claims 1 to 6 wherein R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> together represent a C<sub>4</sub> or C<sub>5</sub> alkylene group.
8. A method of claim 1 wherein the compound is selected from:
- 3,3,5,5-tetramethylcyclohexylmethylamine,
  - 1-amino-1-propyl-3,3,5,5-tetramethylcyclohexane,
  - 1-amino-1,3,3,5(trans)-tetramethylcyclohexane (axial amino group),
  - 3-propyl-1,3,5,5-tetramethylcyclohexylamine semihydrate (mixture of the diastereomers ~ 1:2),
  - 1-amino-1,3,5,5-tetramethyl-3-ethylcyclohexane (mixture of diastereomers),
  - 1-amino-1,3-dimethyl-3-propylcyclohexane (mixture of diastereomers),
  - 1-amino-1,3(trans),5 (trans)-trimethyl-3(cis)-propylcyclohexane,
  - 1-amino-1,3-dimethyl-3-ethylcyclohexane,
  - 1-amino-1,3,3-trimethyl-cyclohexane,
  - cis-3-ethyl-1, trans-3, trans-5-trimethyl-cyclohexylamine,
  - 1,3,3-trimethyl-5,5-dipropylcyclohexylamine,
  - 1-amino-1-methyl-3 (trans) propylcyclohexane,
  - 1-methyl-3-cis-propylcyclohexylamine,
  - 1-amino-1-methyl-3 (trans) ethylcyclohexane,
  - 1-amino-1,3,3-trimethyl-5 (cis) ethylcyclohexane,
  - 1-amino-1,3,3-trimethyl-5 (trans)ethylcyclohexane,
  - cis-3-propyl-1,5,5-trimethylcyclohexylamine,
  - trans-3-propyl-1,5,5-trimethylcyclohexylamine,
  - N-ethyl-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexylamine,
  - 1-amino-1-methylcyclohexane,
  - N,N-dimethyl-1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane,
  - 2-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)ethylamine,

WO 02/24186

PCT/EP01/10731

- 26 -

2-methyl-1-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)propyl-2-amine,

2-(1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexyl-1) ethylamine semihydrate, and

optical isomers, enantiomers, hydrates and pharmaceutically acceptable salts of any of the foregoing.

9. A method of any one of claims 1 to 8 wherein the compound is administered in the form of a pharmaceutical composition comprising the compound in combination with one or more pharmaceutically acceptable diluents, excipients or carriers.

10. Use of a 1-aminoalkylcyclohexane as defined in any one of claims 1 to 8, including the optical isomers, enantiomers, hydrates thereof and pharmaceutically acceptable salts, in the manufacture of a medicament for treatment of a living animal for inhibition of progression of or for alleviation of a condition which is alleviated by an anti-trypanosomiasis agent or by a trypanocide.

11. A 1-aminoalkylcyclohexane as defined in any one of claims 1 to 8, including the optical isomers, enantiomers, hydrates thereof and pharmaceutically acceptable salts, for use in treating a condition which is alleviated by an anti-trypanosomiasis agent or by a trypanocide.

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/10731
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/13 A61P33/02		
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) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 034 134 A (GOLD MARKUS ET AL) 7 March 2000 (2000-03-07) the whole document	11
P, X	KELLY, JOHN M. ET AL: "In vitro and in vivo activities of aminoadamantane and aminoalkylcyclohexane derivatives against Trypanosoma brucei" ANTIMICROB. AGENTS CHEMOTHER. (2001), 45(5), 1360-1366, XP001041139 the whole document	I-11
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone ** 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 *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 November 2001		Date of mailing of the international search report 26/11/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-3940, Tx: 81 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer A. Jakobs

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 01/10731

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 01416 A (MERZ & CO GMBH & CO) 14 January 1999 (1999-01-14) cited in the application page 3, line 13 -page 21, line 10; tables 4-6 page 46, line 14 -page 47, line 1; claims 1-34	11
X	REPETTO Y. ET AL: "Glutathione and trypanothione in several strains of Trypanosoma cruzi: Effect of drugs." COMPARATIVE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY - B BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, (1996) 115/2 (281-285). , XP001041052 abstract; table 1 page 283, column 2, paragraph 3	1,9-11
X	BITONTI, ALAN J. ET AL: "Characterization of spermidine synthase from Trypanosoma brucei brucei" MOL. BIOCHEM. PARASITOL. (1984), 13(1), 21-8 , XP001041048 abstract page 24, paragraph 2 -page 27, paragraph 2	1,9-11
X	SHUKLA O P: "POLYAMINE METABOLISM AS A TARGET FOR CHEMOTHERAPY OF PARASITIC INFECTIONS." J. SCI. IND. RES., (1990) 49 (6), 263-282. , XP001040965 page 266, column 1, paragraph 3 -column 2, paragraph 2; figures 1,2	1,9-11
A	OLIVEIRA DE A M ET AL: "STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF 110 CANDIDATE JUVENILE HORMONE ANALOGUES FOR PANSTRONGYLUS MEGISTUS (BURMEISTER, 1835) A VECTOR OF CHAGAS DISEASE (HEMIPTERA, REDUVIIDAE, TRIATOMINAE)" REV. BRASIL. BIOL., vol. 41, no. 1, February 1981 (1981-02), pages 197-204, XP001001299 the whole document	1-11

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 01/10731

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GIRAULT S ET AL: "Structure-activity relationships in 2-aminodiphenylsulfides against trypanothione reductase from Trypanosoma cruzi" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, 8B, vol. 8, no. 10, 19 May 1998 (1998-05-19), pages 1175-1180, XP004137042 ISSN: 0960-894X see Compound 8b the whole document	1-11
A	US 5 516 806 A (FREI JOERG ET AL) 14 May 1996 (1996-05-14) the whole document	1-11

Form PCT/AS/210 (continuation of second sheet) (July 1996)

International Application No. PCT/EP 01/0731

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1,7,11 relate to a large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds/products/apparatus/methods claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search relating to claims 1,7,11 has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed for R8 and R9 together representing a C2-C5 alkylene group, namely those parts relating to N-(1,3,3,5,5-pentamethyl cyclohexyl)pyrrolidine, the only compound disclosed within the scope of claim 7.

Claims 2-6,8-10 were searched completely.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/EP 01/10731

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6034134	A	07-03-2000	AU 724974 B2 05-10-2000
			AU 8804298 A 25-01-1999
			CN 1266423 T 13-09-2000
			WO 9901416 A2 14-01-1999
			EP 1009732 A2 21-06-2000
			FI 992801 A 29-12-1999
			NO 996548 A 28-02-2000
			PL 337809 A1 11-09-2000
			US 6071966 A 06-06-2000
			WO 9901416
AU 8804298 A 25-01-1999			
CN 1266423 T 13-09-2000			
WO 9901416 A2 14-01-1999			
EP 1009732 A2 21-06-2000			
FI 992801 A 29-12-1999			
NO 996548 A 28-02-2000			
PL 337809 A1 11-09-2000			
US 6071966 A 06-06-2000			
US 6034134 A 07-03-2000			
US 5516806	A	14-05-1996	AT 150448 T 15-04-1997
			AU 673736 B2 21-11-1996
			AU 6564594 A 08-11-1994
			CA 2135782 A1 27-10-1994
			CN 1104411 A , B 28-06-1995
			CZ 9500073 A3 18-10-1995
			DE 69402142 D1 24-04-1997
			DE 69402142 T2 27-11-1997
			DK 644872 T3 06-10-1997
			WO 9424093 A1 27-10-1994
			EP 0644872 A1 29-03-1995
			ES 2100060 T3 01-08-1997
			GR 3023430 T3 29-08-1997
			HU 70522 A2 30-10-1995
			JP 7508045 T 07-09-1995
			NZ 265252 A 25-09-1996
			PL 306764 A1 18-04-1995
SK 3695 A3 11-07-1995			

---

フロントページの続き

(74)代理人 100111486

弁理士 鍛冶澤 實

(72)発明者 ケリー・ジョン・エム

イギリス国、ハートフォードシャー・ダブリューデー7・8エイチピー、レイドレット、ザ・クロスパス、67

(72)発明者 カルヴィンシュ・イヴァース

ラトヴィア国、サラスピルス、ミエラ、17-8

(72)発明者 カオス・ヴァラーヤンス

ラトヴィア国、リーガ、アー・デグラヴァ、108/2-36

(72)発明者 イルゲンソンス・アイガース

ラトヴィア国、リーガ、ホスピタル・イエラ、3-103

(72)発明者 ゴルト・マルクス

ドイツ連邦共和国、ナウハイム、クラニヒストラーゼ、9

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 FA01 MA01 MA04 NA14 ZB37