

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4708567号
(P4708567)

(45) 発行日 平成23年6月22日(2011.6.22)

(24) 登録日 平成23年3月25日(2011.3.25)

(51) Int.Cl.		F I	
C O 7 D 207/08	(2006.01)	C O 7 D 207/08	C S P
C O 7 D 207/09	(2006.01)	C O 7 D 207/09	
C O 7 D 207/16	(2006.01)	C O 7 D 207/16	
C O 7 D 211/34	(2006.01)	C O 7 D 211/34	
C O 7 D 403/04	(2006.01)	C O 7 D 403/04	

請求項の数 18 (全 88 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-585230 (P2000-585230)
 (86) (22) 出願日 平成11年12月3日(1999.12.3)
 (65) 公表番号 特表2002-531448 (P2002-531448A)
 (43) 公表日 平成14年9月24日(2002.9.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1999/028663
 (87) 国際公開番号 W02000/032588
 (87) 国際公開日 平成12年6月8日(2000.6.8)
 審査請求日 平成18年12月4日(2006.12.4)
 (31) 優先権主張番号 09/204,237
 (32) 優先日 平成10年12月3日(1998.12.3)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 09/453,571
 (32) 優先日 平成11年12月2日(1999.12.2)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 500555826
 ジーピーアイ ニル ホールディングス
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 19899 デラウェア
 州 ウィルミントン デラウェア アヴェ
 ニュー 222
 (73) 特許権者 500556672
 アムゲン インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 91320-1789
 カリフォルニア州 サウザンド オークス
 パテント オペレイションズ エム/エ
 ス 27-4-エイ アムゲン センター
 ドライブ ワン
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N-複素環化合物のカルボン酸およびカルボン酸アイソスター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - (2 - チェニルカルボニルアミノ) - ホルムアミド ;
 3 , 3 - ジメチル - 1 - (2 - [(4 - ニトロフェノキシ) メチル] ピロリジニル) ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;
 1 - { 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)] ピロリジニル } - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;
 3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (3 - メチル (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)) ピロリジニル] ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;
 [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - [(メチルスルホニル) アミノ] - ホルムアミド ;
 [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - { [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - アミノ } ホルムアミド ;
 [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - { [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] - アミノ } ホルムアミド ;
 (2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (5 - スルファニル (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル)) ピロリジニル] - ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;
 (2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (ピロリジニルメチル) ピロリジニル] - ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

10

20

(2S) - N - { (アミノチオキソメチル) アミノ } [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド ;

(2S) - 1 - [2 - (ベンゾトリアゾール - 1 - イルカルボニル) ピロリジニル] - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

N - アミノ - 2 - [2 - (N - アミノカルバモイル) ピロリジニル] - 2 - オキソエタンアミド ;

2 - [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) - 2 - ピペリジル] 酢酸 ;

1 - (2 - ([4 - (2H - ベンゾ [3 , 4 - d] 1 , 3 - ジオキソレン - 5 - イルメチル) ピペラジニル] カルボニル) ピロリジニル) - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ; および

1 - (2 - ({ 4 - [ビス (4 - フルオロフェニル) メチル] ピペラジニル } カルボニル) ピロリジニル) - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

から選択される化合物。

【請求項2】

a) 有効な量の、

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - (2 - チエニルカルボニルアミノ) - ホルムアミド ;

3 , 3 - ジメチル - 1 - (2 - [(4 - ニトロフェノキシ) メチル] ピロリジニル) ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

1 - { 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)] ピロリジニル } - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (3 - メチル (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)) ピロリジニル] ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - [(メチルスルホニル) アミノ] - ホルムアミド ;

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - { [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - アミノ } ホルムアミド ;

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - { [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] - アミノ } ホルムアミド ;

(2S) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (5 - スルファニル (4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル)) ピロリジニル] - ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

(2S) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (ピロリジニルメチル) ピロリジニル] - ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

(2S) - N - { (アミノチオキソメチル) アミノ } [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド ;

(2S) - 1 - [2 - (ベンゾトリアゾール - 1 - イルカルボニル) ピロリジニル] - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

N - アミノ - 2 - [2 - (N - アミノカルバモイル) ピロリジニル] - 2 - オキソエタンアミド ;

2 - [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) - 2 - ピペリジル] 酢酸 ;

1 - (2 - ([4 - (2H - ベンゾ [3 , 4 - d] 1 , 3 - ジオキソレン - 5 - イルメチル) ピペラジニル] カルボニル) ピロリジニル) - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ; および

1 - (2 - ({ 4 - [ビス (4 - フルオロフェニル) メチル] ピペラジニル } カルボニル) ピロリジニル) - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

から選択される化合物、および

b) 製薬学上許容し得る担体、を含む医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 3】

さらに、追加の神経栄養性因子を包含することを特徴とする請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記追加の神経栄養性因子が、神経栄養性成長因子、脳由来成長因子、膠由来成長因子、繊毛神経栄養性因子、インスリン成長因子、酸性繊維芽細胞成長因子、塩基性繊維芽細胞成長因子、血小板由来成長因子、ニューロトロピン - 3 およびニューロトロピン 4 / 5 から選択される請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

治療的に有効な量の、

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - (2 - チェニルカルボニルアミノ) - ホルムアミド ;

3 , 3 - ジメチル - 1 - (2 - [(4 - ニトロフェノキシ) メチル] ピロリジニル) ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

1 - { 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)] ピロリジニル } - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (3 - メチル (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)) ピロリジニル] ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - [(メチルスルホニル) アミノ] - ホルムアミド ;

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - { [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - アミノ } ホルムアミド ;

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - { [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] - アミノ } ホルムアミド ;

(2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (5 - スルファニル (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル)) ピロリジニル] - ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

(2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (ピロリジニルメチル) ピロリジニル] - ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

(2 S) - N - { (アミノチオキソメチル) アミノ } [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド ;

(2 S) -] - 1 - [2 - (ベンゾトリアゾール - 1 - イルカルボニル) ピロリジニル] - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

N - アミノ - 2 - [2 - (N - アミノカルバモイル) ピロリジニル] - 2 - オキソエタンアミド ;

2 - [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) - 2 - ピペリジル] 酢酸 ;

1 - (2 - ([4 - (2 H - ベンゾ [3 , 4 - d] 1 , 3 - ジオキソレン - 5 - イルメチル) ピペラジニル] カルボニル) ピロリジニル) - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ; および

1 - (2 - ({ 4 - [ビス (4 - フルオロフェニル) メチル] ピペラジニル } カルボニル) ピロリジニル) - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

から選択される化合物を含む、動物の病気を治療するための医薬組成物。

【請求項 6】

治療的に有効な量の、

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - (2 - チェニルカルボニルアミノ) - ホルムアミド ;

3 , 3 - ジメチル - 1 - (2 - [(4 - ニトロフェノキシ) メチル] ピロリジニル) ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

1 - { 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)] ピロリジニル } - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

10

20

30

40

50

3, 3 - ジメチル - 1 - [2 - (3 - メチル (1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)) ピロリジニル] ペンタン - 1, 2 - ジオン

1 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - [(メチルスルホニル) アミノ] - ホルムアミド ;

[1 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - { [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - アミノ } ホルムアミド ;

[1 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - { [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] - アミノ } ホルムアミド ;

(2 S) - 3, 3 - ジメチル - 1 - [2 - (5 - スルファニル (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)) ピロリジニル] - ペンタン - 1, 2 - ジオン ;

(2 S) - 3, 3 - ジメチル - 1 - [2 - (ピロリジニルメチル) ピロリジニル] - ペンタン - 1, 2 - ジオン ;

(2 S) - N - { (アミノチオキソメチル) アミノ } [1 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド ;

(2 S) - 1 - [2 - (ベンゾトリアゾール - 1 - イルカルボニル) ピロリジニル] - 3, 3 - ジメチルペンタン - 1, 2 - ジオン ;

N - アミノ - 2 - [2 - (N - アミノカルバモイル) ピロリジニル] - 2 - オキソエタンアミド ;

2 - [1 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) - 2 - ピペリジル] 酢酸 ;

1 - (2 - ([4 - (2 H - ベンゾ [3, 4 - d] 1, 3 - ジオキソレン - 5 - イルメチル) ピペラジニル] カルボニル) ピロリジニル) - 3, 3 - ジメチルペンタン - 1, 2 - ジオン ; および

1 - (2 - ({ 4 - [ビス (4 - フルオロフェニル) メチル] ピペラジニル } カルボニル) ピロリジニル) - 3, 3 - ジメチルペンタン - 1, 2 - ジオン ;

から選択される化合物を含み、

前記化合物を動物に投与して、損傷を受けた末梢神経の成長を刺激して動物における神経学上の障害を治療するため、神経再生を促進させるため、または神経変性を防止するための医薬組成物。

【請求項 7】

神経学上の障害が、物理的傷害または疾患状態による末梢神経性障害、脳に対する物理的損傷、脊椎に対する物理的損傷、脳損傷に関連した発作、および神経変性に関連する神経学上の障害から選択される請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

神経学上の障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、三叉神経痛、舌咽神経痛、ベル麻痺、重症筋無力症、筋ジストロフィー、進行性筋萎縮、進行性延髄遺伝性筋萎縮、ヘルニア様、断裂もしくは脱出した無脊椎椎間板症候群、頸椎症、叢障害、胸郭出口破壊症候群、グライン - パーレ症候群、坐骨神経損傷から選択される請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

神経学上の障害が、アルツハイマー病である請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

神経学上の障害が、パーキンソン病である請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

神経学上の障害が、筋萎縮性側索硬化症である請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

さらに、追加の神経栄養因子を包含することを特徴とする請求項 6 ~ 11 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記追加の神経栄養因子が、神経栄養性成長因子、脳由来成長因子、膠由来成長因子、繊毛神経栄養性因子、インスリン成長因子、酸性繊維芽細胞成長因子、塩基性繊維芽細胞

10

20

30

40

50

成長因子、血小板由来成長因子、ニューロトロピン - 3 およびニューロトロピン 4 / 5 から選択される請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

治療的に有効な量の、

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - (2 - チェニルカルボニルアミノ) - ホルムアミド ;

3 , 3 - ジメチル - 1 - (2 - [(4 - ニトロフェノキシ) メチル] ピロリジニル) ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

1 - { 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)] ピロリジニル } - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (3 - メチル (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)) ピロリジニル] ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - [(メチルスルホニル) アミノ] - ホルムアミド ;

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - { [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - アミノ } ホルムアミド ;

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - { [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] - アミノ } ホルムアミド ;

(2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (5 - スルファニル (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル)) ピロリジニル] - ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

(2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (ピロリジニルメチル) ピロリジニル] - ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

(2 S) - N - { (アミノチオキソメチル) アミノ } [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド ;

(2 S) - 1 - [2 - (ベンゾトリアゾール - 1 - イルカルボニル) ピロリジニル] - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

N - アミノ - 2 - [2 - (N - アミノカルバモイル) ピロリジニル] - 2 - オキソエタンアミド ;

2 - [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) - 2 - ピペリジル] 酢酸 ;

1 - (2 - ([4 - (2 H - ベンゾ [3 , 4 - d] 1 , 3 - ジオキソレン - 5 - イルメチル) ピペラジニル] カルボニル) ピロリジニル) - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ; および

1 - (2 - ({ 4 - [ビス (4 - フルオロフェニル) メチル] ピペラジニル } カルボニル) ピロリジニル) - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

から選択される化合物を含み、

前記化合物を動物に投与して、脱毛症を治療するため、または毛髪成長を促進させるための医薬組成物。

【請求項 1 5】

治療的に有効な量の、

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - (2 - チェニルカルボニルアミノ) - ホルムアミド ;

3 , 3 - ジメチル - 1 - (2 - [(4 - ニトロフェノキシ) メチル] ピロリジニル) ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

1 - { 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)] ピロリジニル } - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (3 - メチル (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)) ピロリジニル] ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - [(メチルスルホニル) アミノ] - ホルムアミド ;

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N
 - { [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - アミノ } ホルムアミド ;
 [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N
 - { [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] - アミノ } ホルムアミド ;
 (2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (5 - スルファニル (4 H - 1 , 2 , 4 -
 トリアゾール - 3 - イル)) ピロリジニル] - ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;
 (2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (ピロリジニルメチル) ピロリジニル] -
 ペンタン - 1 , 2 - ジオン ;
 (2 S) - N - { (アミノチオキソメチル) アミノ } [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2
 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド ;
 (2 S) - 1 - [2 - (ベンゾトリアゾール - 1 - イルカルボニル) ピロリジニル]
 - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;
 N - アミノ - 2 - [2 - (N - アミノカルバモイル) ピロリジニル] - 2 - オキソエ
 タンアミド ;
 2 - [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) - 2 - ピペリジル] 酢酸
 ;

1 - (2 - ([4 - (2 H - ベンゾ [3 , 4 - d] 1 , 3 - ジオキソレン - 5 - イル
 メチル) ピペラジニル] カルボニル) ピロリジニル) - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 ,
 2 - ジオン ; および

1 - (2 - ({ 4 - [ビス (4 - フルオロフェニル) メチル] ピペラジニル } カルボ
 ニル) ピロリジニル) - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

から選択される化合物を含み、

前記化合物を動物に投与して、視覚障害を治療するため、視覚を改善するため、加齢に
 よる記憶損傷を治療するため、または記憶作用を増強するための医薬組成物。

【請求項 16】

前記視覚障害が、視覚損傷、眼窩障害、涙器の障害、眼瞼の障害、結膜の障害、角膜の
 障害、白内障、眼球血管膜の障害、網膜の障害、視神経または視覚路の障害、遊離ラジカ
 ル誘導眼障害および疾患、免疫学的に依存した眼障害および疾患、眼に対する物理的損傷
 、および眼疾患、眼障害または眼損傷の徴候および合併症からなる群から選択される請求
 項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

任意の眼科学上の障害、疾患または損傷の不在の下で、動物において自然発生した視覚
 を改善するための請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記化合物が、非免疫抑制性である請求項 12 または 13 のいずれかに記載の医薬組成
 物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

関連出願データ

本出願は、1998年6月3日に提出された米国特許出願第60/087,788号の一
 部継続である1998年12月3日に提出された米国特許出願第09/204,237号
 の一部継続である。

【0002】

発明の背景

1. 発明の分野

本発明は、N-複素環式化合物の新規カルボン酸およびカルボン酸アイソスター、それら
 の製造、医薬組成物でのそれらの包含、およびそれらの製造、および動物における、神経
 学上の障害を防止および/または治療するため；脱毛を治療し、そして毛髪成長を促進す
 るため；視覚障害を治療する、および/または視力を改善するため；記憶損傷を治療する
 、および/または記憶作用を増強するため；および聴覚損失を防止および/または治療す

10

20

30

40

50

るための使用法に関する。

【0003】

2. 先行技術の説明

神経学上の背景

FK506およびラパマイシンのようなピコモル濃度の免疫抑制剤が、PC12細胞および感覚神経細胞、特に、脊髄神経節細胞(DRG)で軸索増殖を刺激することが分かった。Lyonsら、Proc. of Natl. Acad. Sci., vol. 91, 3191-3195頁、1994年。全動物実験で、FK506は、顔面神経傷害に続く神経再生を刺激し、そして坐骨神経の病巣を有する動物における機能回復を生じることが示された。

10

【0004】

中枢神経系で特定の神経集団をもたらす数種の神経栄養因子が同定された。例えば、アルツハイマー病が、神経の成長因子(NGF)の減少または損失から生じることが仮定されてきた。したがって、外因性神経成長因子、または脳由来の神経因子(BDNF)、膠由来神経因子、絨毛神経栄養因子およびニューロトロピン-3のような他の神経栄養タンパク質でアルツハイマー病患者を治療して、変性神経集団の生き残りを増加させることが提案された。

【0005】

種々の神経学上の疾患状態でのこれらのタンパク質の臨床用途は、神経系標的に対する大型タンパク質の送達および生物学的利用能における困難さによって阻まれている。対照的に、神経栄養活性を有する免疫抑制剤は、比較的小さく、そして優れた生物学的利用能および特異性を示す。しかし、慢性的に投与された場合、免疫抑制剤は、糸球体濾過液の欠陥および不可逆間質性肺線維症状(Koppら、J. Am. Soc. Nephrol. 1:162, 1991年)のような神経毒性；不随意振せんのような神経学上の不足、または非局在頭痛(De Groenら、N. Engl. J. Med. 317:861, 1987年)のような非特異的大脳アンギナ；およびそこから生じる合併症を伴う血管高血圧(Kahanら、N. Engl. J. Med. 321:1725, 1989年)を含めた多くの潜在的に重篤な副作用を示す。

20

【0006】

さらに、神経栄養効果を提供するのに、そして神経変性障害を治療するのに有用である小型分子の化合物の必要性がある。

30

【0007】

毛髪損失の背景

毛髪損失は、多様な状況で起こる。これらの状況としては、男性型脱毛、老人性脱毛、円形脱毛症、塩基性皮膚病巣または腫瘍に付随した疾患、および栄養障害および内部分泌障害のような全身性障害が挙げられる。毛髪損失を起す機構は非常に複雑であるが、しかしある種の実施例では、加齢、遺伝的気質、男性ホルモンの活性化、毛包への血液供給の損失、および頭皮異常に起因し得る。

【0008】

免疫抑制剤FK506、ラパマイシンおよびシクロスポリンは、強力なT細胞特異的免疫抑制剤としてよく知られており、そして臓器移植後の移植片の拒絶に対して有効である。FK506の経口以外の局所用途(Yamamotoら、J. Invest. Dermatol. 102, 160-164, 1994年；Jiangら、J. Invest. Dermatol. 104, 523-525, 1995年)およびシクロスポリン(Iwabuchiら、J. Dermatol. Sci. 9, 64-69, 1995年)は、用量依存手法で毛髪の成長を刺激することが報告されている。毛髪損失の1つの形態である円形脱毛症は、自己免疫活性に関連することが知られている。したがって、局所に投与された免疫調節化合物は、そのタイプの毛髪損失を治療する効力を示すことが予想される。FK506の毛髪成長刺激効果は、毛髪成長刺激に関してFK506およびそれに関連した構造を網羅して提出する国際特許の主題であった(Honboら、欧州特許0 423 7

40

50

14 A2)。Honboらは、毛髪再活力剤として、それらの免疫抑制効果について知られた比較的大きな三環式化合物の使用法を開示する。

【0009】

FK506および関連の剤の毛髪成長および再活力効果は、多くの米国特許(Gouletら、米国特許第5,258,389号;Lullyら、米国特許第5,457,111号;Gouletら、米国特許第5,532,248号;Gouletら、米国特許第5,189,042号;およびOkら、米国特許第5,208,241号;Rupprechtら、米国特許第5,284,840号;Organら、米国特許第5,284,877号)に開示される。これらの特許では、FK506関連化合物が主張される。それらには、毛髪再活力化の方法が主張されないが、それらには、毛髪成長に影響するためのFK506の既知使用法が開示されている。FK506(およびHonboらの特許で主張された多様なもの)に類似して、これらの特許で主張される化合物は、比較的大きい。さらに、引用特許は、そのFK506の効力がよく知られている、自己免疫関連疾患に使用するための免疫調節化合物に関する。

10

【0010】

他の米国特許では、毛髪再活力化のためのシクロスポリンおよび関連化合物の使用法が開示されている(Hauerら、米国特許第5,342,625号;Eberle、米国特許第5,284,826号;Hewittら、米国特許第4,996,193号)。これらの特許も、自己免疫疾患を治療するのに有用な化合物に関し、そして毛髪成長についてのシクロスポリンおよび関連の免疫抑制化合物の既知使用法を引用する。

20

【0011】

しかし、定義による免疫抑制化合物は、免疫系を抑制し、そして他の毒性の副作用も示す。したがって、毛髪再活力化化合物として有用である小型分子化合物の必要性がある。

【0012】

視覚障害の背景

視覚系は、眼、副眼器および視覚路から構成される。視覚系の機能不全は、永久的または一過性の視覚機能障害、すなわち、眼の1つまたはそれ以上の機能における正常からの逸脱に至る可能性がある。視覚機能障害は、それ自体、様々な方法で現れ、そして広範な視覚機能不全および攪乱が含まれる。限定することなしに、これらの機能不全および攪乱としては、視覚の部分的または総体的消失、近接および遠隔の対象についての視覚的鋭さの修正の必要、視野の消失、複視(二重視)を伴わない機能障害を受ける眼球の運動性、損傷を受けるかまたは歪められた色彩知覚、明暗に対する適合が限定されること、調節が減少すること、変形視歪み、両眼視力が消失すること、調節の不全麻痺、虹彩麻痺、内反、外反、流涙症、兔眼、および瘢痕が挙げられる。Physician's Desk Reference(PDR)for Ophthalmology(医師の眼科学机上資料)、第16版、6:47(1988年)参照。視覚系は、様々な眼科学上の障害、疾患、損傷、および合併症によって有害に影響を及ぼされる可能性があり、限定することなしに、遺伝的障害、加齢または変性疾患に関連する障害;外部の力から生じる眼、頭部または体の他の部分に対する物理的損傷と相互に関連する障害;環境因子から生じる障害;広範な疾患から生じる障害;および上記の内のいずれかの組合せが挙げられる。

30

40

【0013】

視覚系は、多数の構成要素から構成される複雑な系である。視覚機能障害には、環境の厳密な特性によって、全視覚系、いずれか1つの構成要素、または構成要素の任意の組み合わせが関与し得る。眼は、チン小帯に浮遊され、そして毛様体によって焦点を合わされるレンズから構成される。毛様体は、後眼房を満たす眼房水も分泌し、瞳孔から前眼房に通過し、その後シュレム管を介して一次的に還流する。虹彩は、その中心開口部である瞳孔のサイズを調整することによって眼に入る光の量を調節する。視覚像は、網膜上に焦点を合わされ、中心窩は、最も鮮明な視覚の鋭さの網膜領域である。結膜は、眼瞼および眼球を結ぶ粘性膜であり、そして結膜縁で急に終わり、結膜のエッジは、角膜に重なる。角膜は、眼の繊維性被覆物の透明な前房部分である。それは、光の屈折では重要であり、そし

50

て結膜上皮と多くの点で異なる上皮で覆われている。

【0014】

網膜は、眼の最も内側の光感受性部分であり、2つの型の光受容体である、明るい光で色視覚に起因する錐状体、および薄暗い光での視覚に必須であるが色を認めない杆状体を含む。光が、角膜、レンズ系および硝子体液を通過した後、光は、内側から網膜に入る。つまり、光は、最終的に網膜の外側付近であって、最外層の色素上皮層のすぐ内側に配置される光受容体の層に達する前に、神経節細胞および神経繊維、内および外網状層、内および外核層、および内および外境界膜を通過する。色素上皮層の細胞は、眼の外側に配置される液体および物質に対する解剖学上の防壁として作用し、それにより「血液 - 網膜」防壁を形成し、そして栄養、酸素、ビタミンAのような機能的に有用な物質の源、および光受容体細胞に対する分解産物の貧食作用を供する。色素と上皮および光受容体層との間に解剖学上の関係はなく、それによりある種の病理学上の状況でその層の切離しを許す。

10

【0015】

杆状体または錐状体が、光によって励起されるときに、シグナルは、網膜それ自体にある連続的神経単位を介して視神経繊維に、そして最終的に小脳皮質に伝達される。杆状体および錐状体の両方は、光に曝されて分解し、そしてその過程で、光から導入する神経線維を励起する分子を含む。杆状体にある分子は、ロドプシンである。集約的にヨードプシンと称される杆状体にある3つの光感受性分子は、ロドプシンのものとほんの僅かに異なる組成を有し、それぞれ、赤、青または緑の光によって最大限に励起される。

20

【0016】

杆状体も錐状体もいずれも、強力な作用を生じない。むしろ、杆状体または錐状体細胞の外側の光感受性セグメントで発生される光誘導膜過分極は、電気緊張性伝導と称される工程である電圧自身の直接伝導によって、内側セグメントを介して外側セグメントからシナプス体まで伝達される。シナプス体では、強力な膜は、未知の伝達物質分子の放出を制御する。低い光では、杆状体および錐状体細胞膜が脱分極され、そして伝達物質放出の速度は、最大である。光誘導過分極は、伝達物質の分子の放出において際立った減少を引き起こす。

【0017】

杆状体および錐状体細胞によって放出される伝達物質は、双極性神経単位および水平細胞でシグナルを誘導する。これらの細胞の両方でのシグナルは、電気緊張性伝導によっても伝達されるが、強力な作用によるものではない。

30

【0018】

杆状体双極性神経は、50個の杆状体細胞と同程度に多くの細胞と接触する一方で、小型および拡散双極性細胞は、1つまたは数個の錐状体細胞に接触する。その接触している杆状体または錐状体が、光に曝されるときに、脱極性双極性細胞が刺激される。伝達物質分子の放出は、脱分極する双極性細胞を阻害する。したがって、暗い所では、杆状体および錐状体が、多量の伝達物質の分子を分泌しているときに、脱分極性双極性細胞が阻害される。明るい所では、杆状体および錐状体から伝達物質の分子の放出における減少は、双極性細胞の阻害を減じ、それにより励起させる。この手段で、陽性および陰性のシグナルの両方は、異なる双極性細胞を介して、杆状体および錐状体から、無軸索および神経節細胞に伝達され得る。

40

【0019】

それらの名称が示唆するとおり、水平細胞は、それらが杆状体、錐状体、他の水平細胞または細胞型の組合せと接続し得る網膜で水平に突起する。光受容体信号の収束におけるある程度の機構は、仮定されているが、水平細胞の機能は、不明確である。

【0020】

全ての型の双極性細胞は、2つの一次型のものである神経節細胞に接触する。A型神経節細胞は、杆状体双極性細胞に優先的に接触する一方で、B型神経節細胞は、小型および拡散双極性細胞と優先的に接触する。A型神経節細胞は、対照、光の強度、および運動の率に敏感であるようである一方で、B型神経節細胞は、色彩視覚および視覚の鋭さにいっそ

50

う関与しているようである。

【 0 0 2 1 】

水平細胞のように、無軸索細胞は、数種から多くの他の細胞、この場合には双極性細胞、神経節細胞、および他の無軸索細胞に水平に接続する。無軸索細胞の機能も不明である。

【 0 0 2 2 】

神経節細胞の軸索は、軸索がさらに視神経円板で収束する線維に収束し、それらが視神経として眼を出る、眼の神経線維層にシグナルを運ぶ。神経節細胞は、潜在的作用の形態で、視神経線維を通してそれらのシグナルを脳に伝達する。これらの細胞は、刺激されない場合でさえ、秒当たり約5の平均ベースライン速度で、連続神経インパルスを送達する。視覚シグナルを、神経細胞刺激のこのベースラインレベルにおく。それは、ベースライン速度より上に増加するインパルスの数を示す励起シグナル、またはベースライン速度より下に減少する神経インパルスの数を示す阻害シグナルのいずれかである。

10

【 0 0 2 3 】

中枢神経系の一部として、眼は、ある程度の点で脳の延長である。そういうものとして、それは、再生について限定された許容量を示す。この限定された再生容量は、さらに、視覚を改善し、視覚系の機能不全を解決し、および/または眼科学上の障害を治療または予防する挑戦手段を複雑にする。網膜の光性損傷、網膜の虚血誘導眼損傷、年齢関連の筋肉変性、遊離ラジカル誘導された眼疾患のような眼の多くの障害、並びに莫大な他の障害は、全体的に治療できえないと考えられている。他の眼科学上の障害、例えば、永久の視覚消失を起す障害は、成功の程度を変化させつつ眼科学装置および/または手術の使用によ

20

【 0 0 2 4 】

免疫抑制剤 F K 5 0 6、ラパマイシン、およびシクロスポリンは、強力な T 細胞特異的免疫抑制剤としてよく知られており、そして自己免疫、移殖または移殖片拒絶、炎症、アレルギー反応、他の自己免疫または免疫依存性疾患、および感染性疾病に対して効果的である。シクロスポリン、F K - 5 0 6、ラパマイシン、ブスピロン、スピペロン、および/またはそれらの誘導体の使用は、これらの型のある種の眼科学上の障害を治療する上で効果的であることが開示された。いくつかの眼科学上の障害または視覚の問題は、自己免疫および免疫学的に依存した活性に関連していることが知られている。したがって、免疫調節化合物は、それらの型の眼科学上の障害または眼科の問題を治療するための効力を示す

30

【 0 0 2 5 】

眼科学上の疾病の治療における F K 5 0 6、ラパマイシン、および関連の剤の効果は、いくつかの米国特許 (G o u l e t ら、米国特許第 5 , 5 3 2 , 2 4 8 号 ; M o c h i z u k i ら、米国特許第 5 , 5 1 4 , 6 8 6 号 ; L u l y ら、米国特許第 5 , 4 5 7 , 1 1 1 号 ; R u s s o ら、米国特許第 5 , 4 4 1 , 9 3 7 号 ; K u l k a r n i、米国特許第 5 , 3 8 7 , 5 8 9 号 ; A s a k u r a ら、米国特許第 5 , 3 6 8 , 8 6 5 号 ; G o u l e t ら、米国特許第 5 , 2 5 8 , 3 8 9 号 ; A r m i s t e a d ら、米国特許第 5 , 1 9 2 , 7 7 3 号 ; G o u l e t ら、米国特許第 5 , 1 8 9 , 0 4 2 号 ; および F e h r、米国特許第 5 , 0 1 1 , 8 4 4 号) で開示される。これらの特許では、F K 5 0 6 またはラパマイシン関連化合物が主張され、そして F K 5 0 6 およびラパマイシンの既知免疫抑制性効果に関連して眼科学上の障害を治療する上での F K 5 0 6 またはラパマイシン関連化合物の既知用途が開示されている。これらの特許で開示される化合物は、比較的大きい。さらに、引用された特許は、F K 5 0 6 およびラパマイシンの効力がよく知られている自己免疫または関連疾病、または免疫学的に依存した疾病を治療することに限定された免疫調節化合物に関する。

40

【 0 0 2 6 】

他の米国特許には、眼科学上の疾病 (S h a r p e ら、米国特許第 5 , 7 0 3 , 0 8 8 号 ; S h a r p e ら、米国特許第 5 , 6 9 3 , 6 4 5 号 ; S u l l i v a n、米国特許第 5 , 6 8 8 , 7 6 5 号 ; S u l l i v a n、米国特許第 5 , 6 2 0 , 9 2 1 号 ; S h a r p

50

eら、米国特許第5,574,041号; Eberle、米国特許第5,284,826号; Sharpeら、米国特許第5,244,902号; Chiouら、米国特許第5,198,454号および5,194,434号; およびKaswan、米国特許第4,839,342号)の治療に使用するためのシクロスポリン、スピペロン、ブスピロン、それらの誘導体、および他の免疫抑制性化合物の用途が開示されている。これらの特許も、自己免疫疾病を治療するのに有用な化合物に関連し、そして眼の炎症および他の免疫学的に依存した眼科学上の疾病を治療する上でシクロスポリン、スピペロン、ブスピロン、それらの誘導体および他の免疫抑制性化合物の既知用途を引用する。

【0027】

先行技術に開示される免疫抑制性化合物は、定義により免疫系を抑制し、そして他の毒性副作用も示す。したがって、非免疫抑制剤、小型分子化合物、および視覚を改善し、視覚系の視覚損傷または機能不全を防止、治療および/または修復し;そして眼科学上の障害を防止し、治療し、および/または解決する上で有用であるこのような化合物の使用のための組成物、および方法の必要性がある。

10

【0028】

創傷の治癒(外傷または手術からのいずれか)を許すかまたは促進し;眼内圧(しばしば緑内障から生じる)を制御し;網膜神経単位に対する損傷または外傷、網膜の神経節細胞に対する損傷または外傷、および斑状変性を含めた神経変性眼障害を制御し;軸索副産物を刺激し;遊離ラジカルによって起される酸化損傷を防止または減少させ;そして損傷を受けた酸素および栄養供給を治療し、並びに血流が低いことから生じる損傷を受けた排泄産物を除去するための使用法を開示する非免疫抑制性化合物について多数の特許もある。これらの非免疫抑制性物質は、2つの一般的カテゴリー:タンパク質、糖タンパク質、ペプチド、ホルモン、および成長因子のような自然発生の分子;および合成分子の内の1つに入る。

20

【0029】

自然発生の非免疫抑制性分子の群の中で、数種のホルモン、成長因子、および信号発生分子は、このような分子の自然発生量に対する補足としての用途について、並びに特定分子が、成熟個体で自然に生じない特異的細胞を標的とすることについて特許されている。これらの特許では、一般に、眼の疾病の徴候を減じるか、または防止するか、または視覚消失の進行を抑えるかまたは逆行させるために使用する方法が主張される。

30

【0030】

特に、Louisら、米国特許第5,736,516号および第5,641,749号では、緑内障、または他の変性または外傷性の網膜疾病または損傷から起される網膜神経単位(すなわち、光受容体)および網膜神経節細胞の変性を止めるかまたは逆行させる神経膠セルライン由来の神経栄養因子(GDNF)の用途が開示されている。O'Brienら、米国特許第5,714,459号および第5,700,909号では、軸索副産物を刺激し、そして髄鞘形成を増加するための糖タンパク質、サポシン、およびその誘導体の用途が開示されている。網膜神経単位の変性を止めるか、または逆行させるために、Lavailらの米国特許第5,667,968号では、脳由来の神経栄養因子、毛様体神経栄養因子、ニューロトロフィン-3またはニューロトロフィン-4、酸性または塩基性線維芽細胞成長因子、インターロイキン、腫瘍壊死因子-、インスリン様成長因子-2および他の成長因子を含めた種々の神経栄養タンパク質の用途が開示されている。Wongらの米国特許第5,632,984号では、出血を減少させ、そして新生血管形成を制限することによる、斑状変性の徴候を治療するためのインターフェロン、特にインターフェロン-2aの用途について開示されている。最後に、Wallaceらの米国特許第5,441,937号では、毛様体神経節および副交感神経の神経細胞単位の機能性を維持する肺由来の神経栄養因子(NTF)の用途が主張されている。

40

【0031】

特定のセルラインから由来する因子の主要な特徴は、特定のセルラインまたは組織に対するそれらの局在性である。これらの分子を用いた全身性治療は、これらの分子をコードす

50

る遺伝子が不活性であるセルラインで、意図されず、そして潜在的に危険な影響の実質的危機に陥る。同様に、ホルモンおよび成長因子は、しばしば、多くのセルラインで多数の遺伝子を活性化する。さらに、これらの分子の非局所用途は、不適切で、そして潜在的に危険な応答を刺激する実質的危機に陥る。

【0032】

合成分子のカテゴリー内で、特許された化合物のほとんどは、免疫抑制性であり、そして上述のとおり、炎症、自己免疫、およびアレルギー反応での使用法が開示される。数種の他のものは、非免疫抑制性であり、そして細胞変性を治療する能力が開示されており、そしていくつかの場合には、細胞再生を、最もしばしば、それらの抗酸化剤特性に関して促進する。

10

【0033】

特に、Tsoraの米国特許第5,527,533号では、遊離ラジカルの存在から生じる光受容体損傷を防止または減少させるためのカロチノイド抗酸化剤であるアスタキサンチンの用途が開示されている。同様に、Babcockらの米国特許第5,252,319号では、酸化的損傷に対する耐性を増加させることによって、眼疾病および損傷を治療するための抗酸化剤アミノステロイドの用途が開示されている。Freemanの米国特許第5,468,752号では、異常に増加した眼内圧を減少させる抗ウイルス性ホスホニルメトキシアルキルサイトシンの用途が開示されている。

【0034】

自然に生じるホルモン、成長因子、サイトカイン、およびシグナル発生分子は、一般に多官能性であり、そして多様なセルラインで多くの遺伝子を活性化させる。したがって、本発明の化合物は、全身用途の予想外で、潜在的で危険な副作用を避けない。同様に、本発明の化合物は、セルライン特異的分子を、他のセルラインに導入する潜在的で、予想外の副作用をも避けるのは、それらが自然に発生しないことである。

20

【0035】

聴力損失の背景

内耳のコルチ器における上皮有毛細胞は、音を神経活性に変換し、そしてそれは、8番目の脳神経の蝸牛領域に沿って伝達される。この神経は、3つの型の神経単位から得た線維から構成される(Friedmann, I., Ballantyne, J. 編における、Spoendlin, H.H., 「Ultrastructural Atlas of the Inner Ear (内耳の超構造地図)」、London, Butterworth, 133-164頁(1984年))。1) 蝸牛神経節に横たわり、そして蝸牛を脳幹に接触させる求心性神経単位; 2) 上オリーブ複合体に生じる遠心性オリーブ蝸牛神経単位; および3) 頸部の交感神経幹で発生し、そして蝸牛に神経を分布する自律神経アドレナリン作動性神経単位。ヒトでは、各々、約50ラメラから構成され、そして直径4-6 μmであるミエリン化軸索と共におよそ30,000個の求心性蝸牛神経単位がある。この組織構造は、重要な機能特性である均一な伝達速度の基礎を形成する。蝸牛神経の長さを通して、擦れたロープ様の形態で中央に置かれた「尖端」線維に重なった「基底」線維を伴う求心性線維の親和性配列がある。Spoendlin(Naunton, R.F., Fernadex, C. 編における、Spoendlin, H.H., 「Evoked Electrical Activity in the Auditory Nervous System (蝸牛神経系での引き出される電気活性)」、London, Academic Press, 21-39頁(1978年))は、形態学的差異の基本で脊椎神経節中に2つの型の求心性神経単位を同定した: I型細胞(95%)は、双極性であり、そしてミエリン化された細胞体および内側有毛細胞に突起する軸索を有する。II型細胞(5%)は、ミエリン化軸索と単極であり、そしてコルチ器の外側有毛細胞に突起する。各内側有毛細胞は、約20個の線維によって刺激され、その各々は、唯一の細胞上でシナプスである。対照的に、各外側有毛細胞は、およそ6個の線維によって刺激され、そして各線維は、枝分かれして、およそ10個の細胞を供給する。蝸牛内で、線維は、1) 一次的に同側的に発生し、そして内側有毛細胞に対する求心性神経単位と接合

30

40

50

する内側脊椎群、および2)主に対側的に発生し、そして外側有毛細胞に直接接合する、より多くの外側放射線群に分割する。1つの頻度、特徴または最高頻度で最小の閾値があるが、しかし、その閾値は、このレベルの上下で頻度について鋭敏に上昇する(「Introduction to the Physiology of Hearing (聴覚の生理学についての入門)」における、Pickles, J. O., London, Academic Press, 71-106頁(1982年))。したがって、単蝸牛神経線維は、帯通過フィルターとして作用するようである。基板は、その長さに沿って様々な距離で、様々な波長まで優先的に振動し、そして各蝸牛神経線維の波長選択性は、その線維を接触させる内側有毛細胞のものに類似する。したがって、各蝸牛神経線維は、その近隣の線維からの波長の様々の範囲を網羅する同調曲線を示す(Beagley H. A. 編における、Evans, E. F., 「Auditory investigation: The Scientific and Technological basis (聴覚調査: 科学のおよび技術的基礎)」、New York, Oxford University Press (1979年))。この機構により、複合音は、内耳のフィルターによって成分周波数(周波数分解能)まで分解される。

10

【0036】

聴覚経路に沿って、外耳道から中枢神経系までのあらゆる場所の損傷は、聴覚喪失を生じ得る。聴覚器は、外耳および中耳、内耳および聴覚神経および中枢聴覚経路に細分できる。ヒトにおける聴覚情報は、内耳中のおよそ15,000個の上皮細胞(有毛細胞)および30,000個の一次元神経単位(脊椎神経節細胞)の作用によって機械的シグナルから、神経的に伝達された電気的パルスまで伝達される。脊椎神経節神経単位の全ての中枢線維は、脳幹橋の蝸牛核に接合を形成し、聴力に関与した神経単位の数は、蝸牛から聴覚脳幹および聴覚皮質まで劇的に増大する。全ての聴覚情報は、わずか15,000個の有毛細胞によって伝達され、そして3500を数える、そのいわゆる内側有毛細胞は、それらが、30,000個の一次聴覚神経単位のおよそ90パーセントとの接合から得られるので決定的に重要である。したがって、末梢聴覚中の比較的少ない数の細胞に対する損傷は、実質的な聴力喪失になる可能性がある。したがって、感覚神経の損失のほとんどの原因は、内耳にある病巣にあるとされ得る(Nadol, J. B., New England Journal of Medicine, (1993年)、329:1092-1102)。

20

30

【0037】

聴力損失は、伝導性のレベル、感覚神経および中枢レベルにある可能性がある。伝達性聴力損失は、外耳または中耳に関与する病巣によって引き起こされ、それにより、鼓膜および内耳液に対する小骨によって増幅された風で運ばれる音の正常な経路の破壊を生じる。感覚神経性聴力損失は、中枢の聴覚経路の病巣による。これらは、蝸牛および背側オリブ核複合体、下丘、内側膝状体、側頭葉の聴覚皮質、および求心性および遠心性線維路から構成される(「Principles of Neurology (神経学の概念)」における、Adams R. D. および Maurice, V. 編、(1989年)、McGraw-Hill Information Services Company, 226-246頁)。

40

【0038】

聴覚の過剰刺激によるトラウマは、聾の別の主導的原因である。雑音からのトラウマに対する個々の感受性がある。臨床的に重要な感覚神経性聴覚損失は、高度の雑音に、労働安全衛生局によって認証されたレベル以下でさえ、曝された幾人かのヒトに生じ得る(Osguthorpe, J. D. 編、Washington D. C., American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Foundation (1988年))。

【0039】

多発性硬化症のような脱ミエリン化過程は、感覚神経性聴覚損失を引き起こし得る(Noffsinger, D. ら、Acto Otolaryngol. Suppl. (Sto

50

ckh.) (1972年)、303:1-63))。さらに最近、免疫依存性感覚神経性聴覚損失の形態が、認識された(McCabe, B. F., Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. (1979年)、88:585-9)。聴覚損失は、通常、両側であり、迅速に進行し(数週および数年で測定される)、そして前庭症状に関連していても、いなくてもよい。

【0040】

一次および転移性の多様な腫瘍は、内耳または聴覚神経に侵入することによって、伝導性聴覚損失または感覚神経性聴覚損失のいずれかを生じ得る(Houck, J. R.ら、Otolaryngol. Head Neck Surg. (1992年)、106:92-7)。未知原因の多様な変性障害は、感覚神経性聴覚損失を生じ得る。変動する感覚神経性聴覚損失、偶発的セルティゴ、および耳鳴によって特徴づけられるメニエール症候群(Nadol, J. B.ら、「Meniere's Disease: Pathogenesis, Pathophysiology, Diagnosis, And Treatment (メニエール病: 病因論、病態生理学、診断および治療)」、Amsterdam: Kugler & Ghedini (1989年))は、病因論は未知なままであるが、内耳の中で体液恒常性の障害によって引き起こされるように見える。中程度から重篤な感覚神経性聾を引き起こす突然の特発性感覚神経性聴覚損失(Wilson, W. R.ら、Arch. Otolaryngol. (1980年)、106:772-6)は、内耳虚血およびウイルス性迷路炎を含めた種々の原因による可能性がある。

【0041】

原因に関係なく、感覚神経性聴覚損傷を防止または治療する必要性が存在する。本発明は、そのような方法を提供する。

【0042】

発明の概要

本発明は、カルボン酸またはカルボン酸アイソスター部分を含むN-複素環式化合物が、神経学上および/または神経変性障害を治療するのに、脱毛および関連した毛髪損失障害を治療するのに、視覚障害を治療する、および/または視覚を改善するのに、記憶損傷を治療する、および/または記憶作用を増強するのに、そして感覚神経性聴覚損失を治療するのに有用であり得るという驚くべき知見に関する。さらに、N-複素環式環の2-炭素に付着した酸性部分またはそのアイソスターを含む新規クラスの化合物が提供される。

【0043】

これらの化合物は、神経性変性および副産物を刺激し、そしてそれだけでは、神経学上の障害および神経変性疾病を治療するのに有用である。これらの化合物は、毛髪成長をも促進し、そしてそれだけでは、毛髪損失障害を治療するのに有用である。これらの化合物は、視覚障害を治療し、視覚を改善し、記憶損傷を治療し、記憶作用を増強するか、または聴覚損失を治療するのにも有用である。本発明の化合物の好ましい特性は、それらが、なんら顕著な免疫抑制活性を発揮しないこと、および/または非免疫抑制であることである。

【0044】

本発明の好ましい実施形態は、治療的に有効な量のN-複素環式カルボン酸またはカルボン酸アイソスター化合物; および治療的に適切または許容し得る担体を含む医薬組成物である。

【0045】

神経栄養性医療適応症に特異的に指示される医薬組成物については、1つまたはそれ以上の追加の神経栄養性因子(類)または神経栄養性剤(類)を、組成物に組み合わせるか、またはさもなければ含ませて投与し得る。同様に、毛髪損失に関連した医療適応症に特異的に指示された医薬組成物も、追加の剤(類)と組合せて投与し得る。同様に、視覚障害に関連した医療適応症に特異的に指示された医薬組成物も、追加の剤(類)と組合せて投与し得る。同様に、記憶損傷に関連した医療適応症に特異的に指示された医薬組成物も、追加の剤(類)と組合せて投与し得る。同様に、聴覚損傷に関連した医療適応症に特異的に

10

20

30

40

50

指示された医薬組成物も、追加の剤（類）と組合せて投与し得る。

【0046】

本発明の好ましい方法または用途は、N - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸イソスターの有効量を動物に投与することを特徴とする、哺乳類での神経の再生および成長を促進する方法である。

【0047】

本発明の別の好ましい方法または用途は、N - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸イソスターの有効量を動物に投与して、損傷を受けた末梢神経の成長を刺激するか、または神経再生を促進することを特徴とする動物における神経学上の障害を治療する方法である。

10

【0048】

本発明のさらに別の好ましい方法または用途は、N - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸イソスターの有効量を動物に投与することを特徴とする動物における神経変性を防止する方法である。

【0049】

本発明のさらに別の好ましい方法または用途は、N - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸イソスターの有効量を損傷を受けた神経に投与することを特徴とする損傷を受けた末梢神経の成長を刺激する方法である。

【0050】

本発明のさらに別の好ましい方法または用途は、N - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸イソスターの有効量を動物に投与することを特徴とする動物における脱毛を治療するか、または毛髪成長を促進する方法である。

20

【0051】

本発明のさらに別の好ましい実施形態は、N - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸イソスターの有効量を動物に投与することを特徴とする、動物における視覚障害を治療するか、視力を改善するか、記憶損傷を治療するか、または記憶作用を増強する方法である。

【0052】

本発明のさらに別の好ましい実施形態は、N - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸イソスターの有効量を動物に投与することを特徴とする、動物における感覚神経性聴覚損失を治療する方法である。

30

【0053】

本発明の発明は、さらに、中間体化合物を酸性化することを特徴とする、本発明のN - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸イソスターを製造する方法を意図する。

【0054】

本発明は、さらに、疾病を治療するのに使用するための本発明の化合物（類）を意図する。特に、本発明は、ここにひとつひとつ列挙される障害を治療するのに使用するための本発明の化合物（類）を意図する。

【0055】

本発明は、さらに、医薬品または医薬組成物のに使用するための本発明の化合物（類）を意図する。特に、本発明は、ここにひとつひとつ列挙される障害を治療するのに使用するための本発明の化合物（類）を意図する。

40

【0056】

本発明は、疾病を治療するための本発明の化合物（類）の使用法を提供する。特に、本発明は、ここにひとつひとつ列挙される障害を治療するのに使用するための本発明の化合物（類）の使用法を提供する。

【0057】

本発明は、医薬品または医薬組成物を製造する上で本発明の化合物（類）の使用法を提供する。特に、本発明は、ここにひとつひとつ列挙される障害を治療するための医薬品または医薬組成物を製造する上で本発明の化合物（類）の使用法を提供する。このような医薬組成物としては、特定の障害に相当である場合、局所、全身性、経口または注射用処方

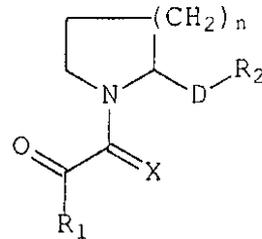
50

が挙げられる。本発明の化合物（類）を、ひとつひとつ列挙された障害の治療のための第二の治療剤の有効量で投与し得ることがさらに意図される。多様な医薬処方および様々な送出技術が、以下にさらに詳細に記述される。

【0058】

本発明の好ましい化合物は、式（I）：

【化20】



I

10

（式中、

nは、1 - 3である；

Xは、OまたはSのいずれかである；

R₁は、C₁ - C₉直鎖または分岐鎖アルキル、C₂ - C₉直鎖または分岐鎖アルケニル、アリール、ヘテロアリール、炭素環、または複素環から構成される群から選択される；

Dは、結合、またはC₁ - C₁₀直鎖または分岐鎖アルキル、C₂ - C₁₀アルケニルまたはC₂ - C₁₀アルキニルである；

R₂は、カルボン酸またはカルボン酸イソスターである；および

該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、炭素環、複素環、またはカルボン酸イソスターが、随意的に、R³およびZから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されており、ここで

R³およびZは、独立に水素、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、チオカルボニル、アルコキシ、アルケノキシ、アルキルアリールオキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、シアノ、ニトロ、イミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、スルフヒドリル、チオアルキル、アルキルチオ、スルホニル、C₁ - C₆直鎖または分岐鎖アルキル、C₂ - C₆直鎖または分岐鎖アルケニルまたはアルキニル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、炭素環、複素環、およびCO₂R⁷（式中、R⁷は、水素またはC₁ - C₉直鎖または分岐鎖アルキルまたはC₂ - C₉直鎖または分岐鎖アルケニルである）である；

ただし、n = 1、およびD = が結合であり、そしてR₂がCOOHである場合、

それによりR₁は、C₁ - C₉直鎖または分岐鎖アルキル、C₂ - C₉直鎖または分岐鎖アルケニル、C₅ - C₇シクロアルキル、C₅ - C₇シクロアルケニル、フェニルアミン、2 - (3, 4 - ジクロロフェニル)エチル、ヒドロキシ、エトキシ、ベンジル、またはAr₁（Ar₁は、1 - ナフチル、2 - ナフチル、2 - インドリル、3 - インドリル、2 - フリル、3 - フリル、2 - チアゾリル、2 - チエニル、3 - チエニル、1 - ピリジル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、またはフェニルである）であり、そして該アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはAr₁は、随意的に、水素、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、C₁ - C₉直鎖または分岐鎖アルキル、C₂ - C₉直鎖または分岐鎖アルケニル、C₁ - C₄アルコキシ、C₂ - C₄アルケニルオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、COOH、およびアミノから構成される群から選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されている；

ただし、さらにn = 1、およびDが結合であり、そしてR₂がカルボン酸イソスター - CONZ（R³）であり、そしてZが水素またはC₁ - C₆アルキルであり、そしてR³がフェニル、またはC₂ - C₆直鎖または分岐鎖アルキルまたはアルケニルであり、該ア

20

30

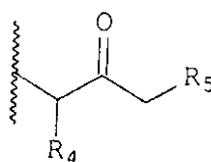
40

50

ルキルは、未置換であるか、または以下に定義されるとおり $C_3 - C_8$ シクロアルキル、メチルまたは $C_2 - C_6$ 直鎖または分岐鎖アルキルまたはアルケニル鎖によって連結したシクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルエステル、または Ar_3 (Ar_3 は、2-インドリル、3-インドリル、2-フリル、3-フリル、2-チアゾリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、またはフェニルから構成される群から選択される) である Ar_2 で、1つまたはそれ以上の位置で置換されており、それにより水素、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_6$ 直鎖または分岐鎖アルキル、 $C_2 - C_6$ 直鎖または分岐鎖アルケニル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_2 - C_4$ アルケニルオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、およびアミノから構成される群から独立に選択される1つから3つまでの置換基を有する；

該アルキルエステルは、随意的に、フェニルで置換されているか、または R^3 は、断片：
【化21】

10



20

(式中、 R_4 は、以下に定義されるとおり $C_3 - C_8$ シクロアルキル、ベンジルまたは Ar_2 で随意的に置換される直鎖または分岐鎖 $C_1 - C_4$ アルキルから構成される群から選択され、そして R_2 は、 $COOZ$ または $CONR^6$ であり、 R^6 は、水素、 $C_1 - C_6$ 直鎖または分岐鎖アルキル、および $C_2 - C_6$ 直鎖または分岐鎖アルケニルから構成される群から選択され、そして R_5 は、フェニル、ベンジル、 $C_1 - C_6$ 直鎖または分岐鎖アルキル、および $C_2 - C_6$ 直鎖または分岐鎖アルケニルから構成される群から選択され、該アルキルまたはアルケニルは、随意的にフェニルで置換されている)

である場合、それにより、 R_1 は、 $C_1 - C_9$ 直鎖または分岐鎖アルキル、 $C_2 - C_9$ 直鎖または分岐鎖アルケニル、置換チオフエン、または $C_1 - C_4$ アルコキシでない、該アルキルまたはアルケニルは、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_5 - C_7$ シクロアルケニル、または Ar_2 (式中、 Ar_2 は以下に定義される) で随意的に1つまたはそれ以上の位置で置換されており、該アルキル、アルケニル、シクロアルキルまたはシクロアルケニル基は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルケニル、またはヒドロキシで随意的に置換されており、そして Ar_2 は、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インドリル、3-インドリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、またはフェニルであり、それにより水素、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_6$ 直鎖または分岐鎖アルキル、 $C_2 - C_6$ 直鎖または分岐鎖アルケニル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_2 - C_4$ アルケニルオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、およびアミノから構成される群から選択される1つから3つまでの置換基を有する；

30

ただし、さらに $n = 1$ 、および X が O であり、そして D が結合であり、そして R_2 が $-CONH_2$ である場合、

それにより R_1 は、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、4-メチルペンチル、インドリル、フェニル、またはヒドロキシフェニルでない；

ただし、さらに $n = 1$ 、および X が O であり、そして D が結合であり、そして R_2 がシアノである場合、それにより R_1 は、メチルでない；

ただし、さらに $n = 2$ 、および X が O であり、そして D が結合であり、そして R_2 が $CONZ$ (R^3) であり、そして R_1 がエトキシである場合、それにより R^3 または Z は、ハ

40

50

口置換フェニルでない；

ただし、さらに $n = 2$ 、および X が O であり、そして D が結合であり、そして R_2 が $CONZ(R^3)$ であり、そして R_1 が置換チオフェンまたはテトラヒドロピラノキシ、またはメトキシである場合、それにより R^3 または Z は、 $C_1 - C_4$ アルキルエステル置換エチルでない；

ただし、さらに $n = 2$ 、および X が O であり、そして D が結合であり、そして R_2 が $CONZ(R^3)$ であり、そして R_1 がエトキシである場合、それにより R^3 または Z は、4-クロロフェニルでない；

ただし、さらに $n = 2$ 、および X が O であり、そして D が結合であり、そして R_2 が $CONZ(R^3)$ であり、そして R_1 がシクロヘキシルである場合、それにより R^3 または Z は、フェニルで置換されたエチルまたはプロピルでない；

ただし、さらに D が CH_2 である場合、それにより R_2 は、 $-OMe$ 、 $-NHMe$ 、または置換- NH シクロヘキシルでない；

ただし、さらに D が CH_2 であり、そして R_2 が $-OH$ である場合、それにより R_1 は、フェニルまたはピロリジンメタノールでない；

ただし、さらに $n = 2$ 、および X が O であり、そして D が結合であり、そして R_2 が $COOH$ である場合、それにより R_1 は、メチル、*tert*-ブチル、1,1-ジメチル-2-メチルプロピル、1,1-ジメチル-プロピル、メトキシ、エトキシ、フェニル、テトラヒドロピラノキシ置換 $C_4 - C_6$ アルキル、1-メチル-1-メトキシアミド、1-メトキシシクロヘキシル、3-ヨードフェニル、3-メチルエステル-シクロペンチル、1,1-ジメチル-6-フェニル-ヘキシ-3,5-ジオキシ、またはトリメトキシフェニルでない)

を示す化合物、または医薬上許容し得る塩、エステル、またはその溶媒和物である。

【0059】

本発明の好ましい実施形態は、 R_2 が、任意の化学的に安定な酸化状態で、 CH_2 、 O 、 S 、または N の任意の組合せを含む炭素環または複素環であり、該環構造の内の原子の内、のいずれかが、随意的に、1つまたはそれ以上の位置で R^3 で置換されている場合である。

【0060】

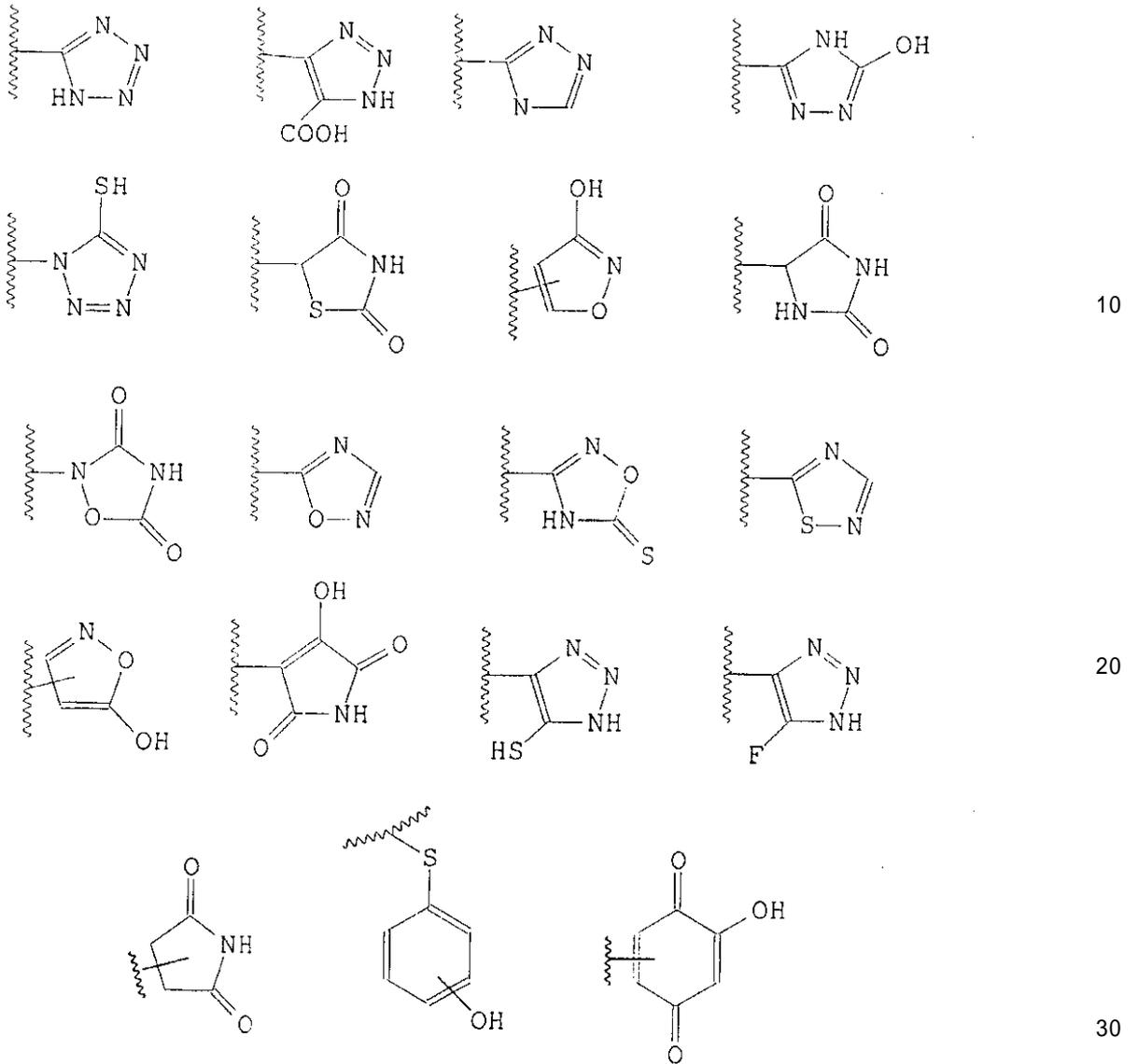
本発明の特に好ましい実施形態は、 R_2 が、以下の基：

【化22】

10

20

30



(式中、前記環構造の原子は、随意的に、1つまたはそれ以上の位置で R^3 で置換され得る)

から選択される場合である。

【0061】

本発明の別の好ましい実施形態は、 R_2 が、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2HNR^3$ 、 $-PO_2(R^3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-PO_3(R^3)_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-NHCO R^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-CON(R^3)_2$ 、 $-CONH(O)R^3$ 、 $-CONHNHSO_2R^3$ 、 $-COHNSO_2R^3$ 、および $-CONR^3CN$ から構成される群から選択される場合である。

【0062】

本発明の好ましい実施形態は：

(2S)-1-(1,2-ジオキソ-3,3-ジメチルペンチル)-2-ヒドロキシメチルピロリジン；

(2S)-1-(1,2-ジオキソ-3,3-ジメチルペンチル)-2-ピロリジンテトラゾール；

(2S)-1-(1,2-ジオキソ-3,3-ジメチルペンチル)-2-ピロリジンカルボニトリル；

(2S)-1-(1,2-ジオキソ-3,3-ジメチルペンチル)-2-アミノカルボニ

10

20

30

40

50

ルピペリジン；

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - (2 - チエニルカルボニルアミノ) - ホルムアミド；

3 , 3 - ジメチル - 1 - (2 - [(4 - ニトロフェノキシ) メチル] ピロリジニル) ペンタン - 1 , 2 - ジオン；

2 - [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] エタンニトリル；

1 - [2 - (3 - エチル (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)) ピロリジニル] - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン；

1 - { 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)] ピロリジニル } - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン；

3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (3 - メチル (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)) ピロリジニル] ペンタン - 1 , 2 - ジオン；

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - [(メチルスルホニル) アミノ] - ホルムアミド；

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - { [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - アミノ } ホルムアミド；

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - { [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] - アミノ } ホルムアミド；

1 - [ベンジルスルホニル] - 2 - (ピロリジニルメチル) ピロリジン；

(2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (5 - スルホニル (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル)) ピロリジニル] - ペンタン - 1 , 2 - ジオン；

(2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (ピロリジニルメチル) ピロリジニル] - ペンタン - 1 , 2 - ジオン；

(2 S) - N - { (アミノチオキシメチル) アミノ } [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド；

(2 S) - 1 - [2 - (ベンゾトリアゾール - 1 - イルカルボニル) ピロリジニル] - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン；

N - アミノ - 2 - [2 - (N - アミノカルバモイル) ピロリジニル] - 2 - オキソエタンアミド；

2 - [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) - 2 - ピペリジル] 酢酸；

1 - (2 - ([4 - (2 H - ベンゾ [3 , 4 - d] 1 , 3 - ジオキソレン - 5 - イルメチル) ピペラジニル] カルボニル) ピロリジニル) - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン；および

2 - [1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) - 2 - ピペリジル] 酢酸；

1 - (2 - ({ 4 - [ビス (4 - フルオロフェニル) メチル] ピペラジニル } カルボニル) ピロリジニル) - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオンである。

【 0 0 6 3 】

発明の詳細な説明

定義

「アルキル」は、明示した数の炭素原子を包含する分岐または未分岐の飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、C₁ - C₆ 直鎖または分岐鎖アルキル炭化水素鎖は、1 から 6 個の炭素原子を含み、そして、それに制限されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、および同物のような置換基が挙げられる。「アルキル」が、上記アルキルの炭素原子の内のいずれかが、随意的に、O、NH、SまたはSO₂に置換されている炭化水素鎖に該当し得ることも本発明の範囲内として考えられる。例えば、n-ペンチルの炭素2は、Oに換えて、プロピルオキシメチルを形成することができる。

【 0 0 6 4 】

「アルケニル」は、明示した数の炭素原子を包含する分岐または未分岐の不飽和炭化水素

10

20

30

40

50

鎖を意味する。例えば、 $C_2 - C_6$ 直鎖または分岐鎖アルケニル炭化水素鎖は、少なくとも1つの二重結合を有する2から6個の炭素原子を含み、そして、それに制限されないが、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、tert-ブテニル、n-ペンテニル、n-ヘキセニル、および同等物のような置換基が挙げられる。「アルケニル」は、上記アルケニルの炭素原子の内のいずれかが、随意的に、O、NH、Sまたは SO_2 に置換されている不飽和炭化水素鎖に該当し得ることも本発明の範囲内として考えられる。例えば、4-ペンテンの炭素2は、Oに換えて、(2-プロペン)オキシメチルを形成することができる。

【0065】

「アルコキシ」は、Rが、ここに定義されるとおりアルキルである基-O Rを意味する。好ましくは、Rは、1から6個の炭素原子を含む分岐または未分岐の飽和炭化水素鎖である。

10

【0066】

特に、語句「炭素環」は、環骨格が、唯一炭素原子から構成される有機環部分に該当するのに対して、語句「複素環」は、環状骨格が、窒素、酸素または硫黄から選択される1つまたはそれ以上の異種原子を含み、炭素原子を含んでいても、いなくてもよい有機環状部分に該当する。

【0067】

したがって、語句「炭素環」は、例示の数の炭素原子を含む炭素環部分に該当する。したがって、語句「 $C_3 - C_8$ シクロアルキル」は、3個から8個の炭素原子が、3、4、5、6、7、または8員環を形成する有機環状置換基に該当し、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチル環が挙げられる。ここに使用される場合、「炭素環」は、融合して、例えば、二環、三環、または他の類似の架橋置換基(例えば、アダマンチル)を形成する2個またはそれ以上の環状環系にも該当し得る。

20

【0068】

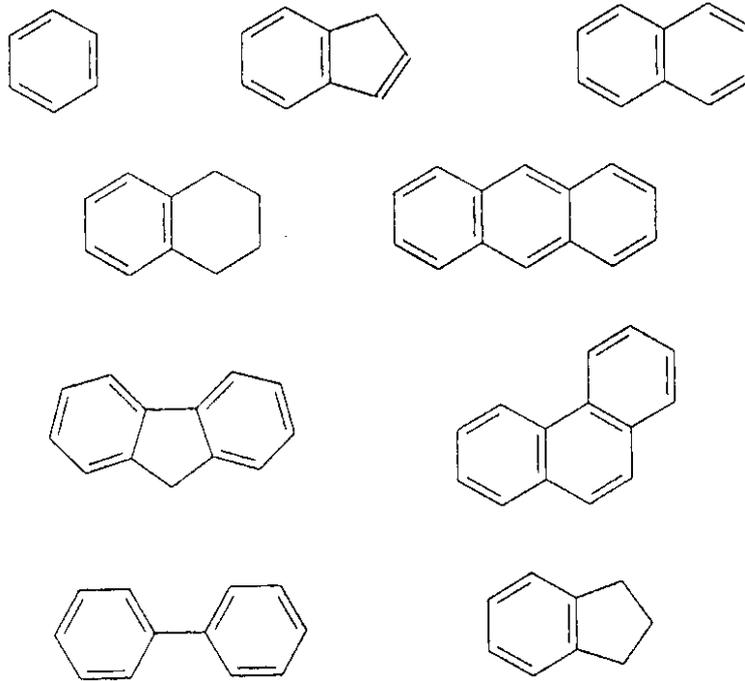
「アリール」は、単環、例えばフェニル環；多環、例えばビフェニル；または少なくとも1つの環が芳香族である多縮合環、例えばナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、アントリル、またはフェナントリルを有する芳香族炭素環基に該当し、それは、未置換または、上に定義されるとおり1つまたはそれ以上の他の置換基で置換され得る。式(I)の化合物中のアリール部分のフェニル環部分に付着された置換基は、オルト-、メタ-、またはパラ-配向で配置され得る。

30

【0069】

本発明の範囲に含まれる典型的なアリール部分の実施例としては、それに限定されないが、以下の：

【化23】



10

20

が挙げられ得る。

【0070】

「アルキル」は、アリール、ヘテロアリール、炭素環または複素環で置換されるか、または選択的に、アルキルまたはアルケニルで置換される1つまたはそれ以上のアリール、ヘテロアリール、炭素環または複素環(類)で置換されるアルキルまたはアルキレン(アルケニル)鎖に該当する。すなわち、「Arで置換されているアルキル/アルキレン」または「アルキル/アルキレンで置換されているAr」である。

【0071】

「複素環」は、単環、多環、または縮合多環を有し、そして環の少なくとも1個内に窒素、酸素、または硫黄のような少なくとも1個の異種原子を有する、飽和、不飽和、または芳香族の炭素環基に該当する。「ヘテロアリール」は、少なくとも1個の環が芳香族である複素環に該当する。複素環またはヘテロアリール基の内のいずれかは、未置換、または上に定義されるとおり1つまたはそれ以上の基で随意的に置換され得る。さらに、二または三環ヘテロアリール部分は、完全に、または部分的にのいずれかで飽和されている少なくとも1つの環を包含し得る。

30

【0072】

当業者が認めるとおり、そのような複素環部分は、数種の異性体形態で存在でき、その全ては、本発明に包含される。例えば、1,3,5-トリアジン部分は、1,2,4-トリアジン基に対して異性である。このような位置異性体は、本発明の範囲内と見なされるべきである。同様に、複素環またはヘテロアリール基は、本発明の化合物の他の部分に結合できる。これらの他の部分への付着の点は、本発明の範囲に限定するものと見なされるべきでない。したがって、実施例の方法によって、ピリジル部分は、ピリジル基の2-、3-または4-位置を介して他の基に結合され得る。全てのこのような立体配置は、本発明の範囲内であると見なされるべきである。

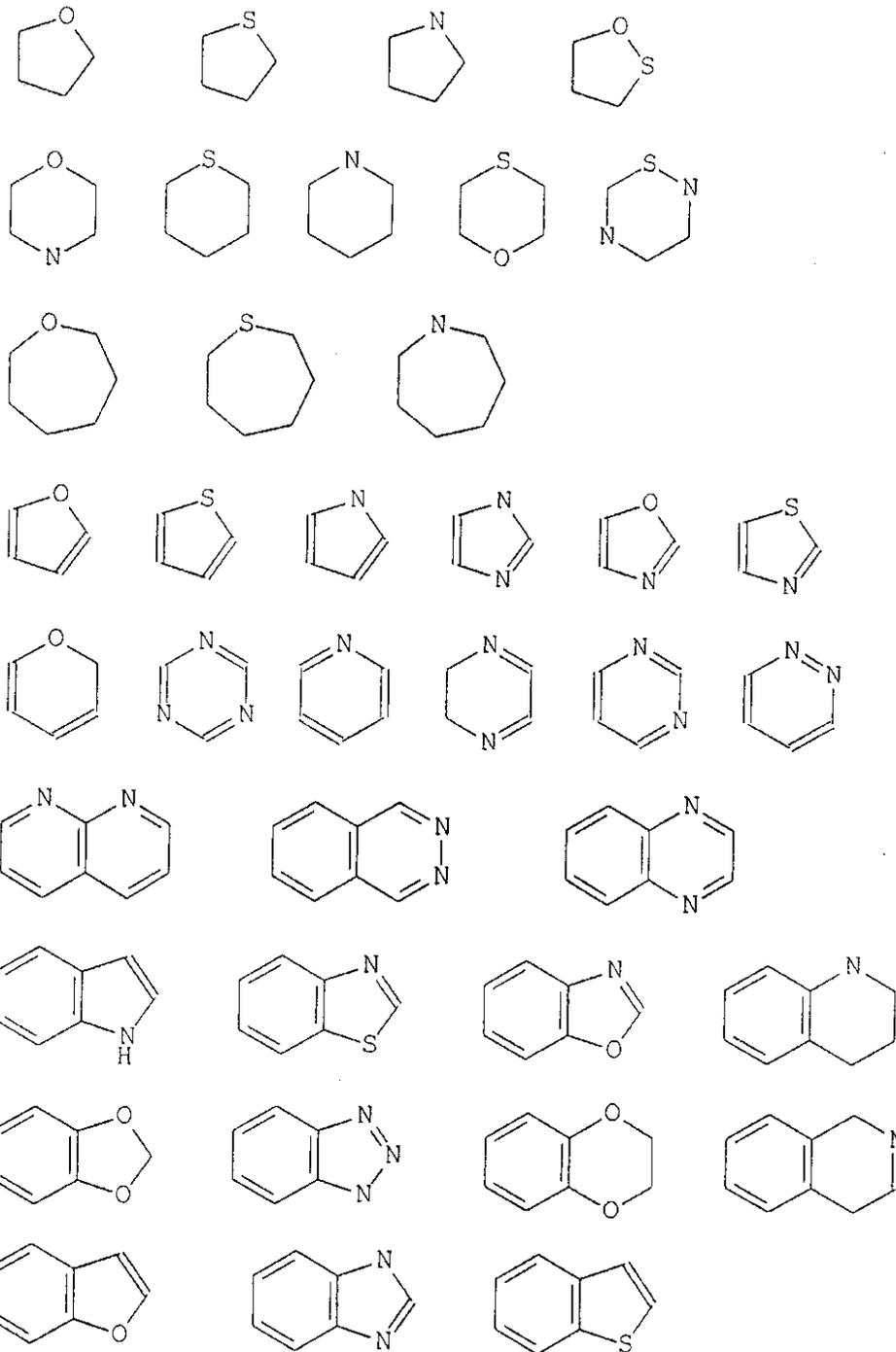
40

【0073】

本発明の範囲に含まれる複素環またはヘテロアリール部分の実施例としては、それに限定されないが、以下の：

【化24】

50



10

20

30

が挙げられる。

40

【0074】

「ハロ」は、少なくとも1つのフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード部分を意味する。

【0075】

語句「医薬上許容し得る塩、エステル、または溶媒和物」は、所望の製薬学上の活性を保有し、そして生物学的に、またはさもなければ歓迎されないかのいずれでもない問題の化合物の塩、エステル、または溶媒和物に該当する。塩、エステルまたは溶媒和物を、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスパラギン酸、安息香酸、スルホン酸ベンゼン、重硫酸、酪酸、クエン酸、樟脳酸、スルホン酸カンファ、シクロペンタンプロピオン酸、ジクルコン酸、硫酸ドデシル、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプタン酸、グルコン酸、グ

50

リセロリン酸、ヘミ硫酸、ヘプタン酸、カプロン酸塩、塩化水素酸、塩化臭素酸、塩化ヨウ素酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、マレイン酸塩、スルホン酸メタン、ナフチレート、2-スルホン酸ナフタレン、ニコチネート、シュウ酸塩、硫酸塩、チオシアン酸塩、トシレート、およびウンデカノエートのような無機または有機酸で形成できる。塩基性塩、エステル、または溶媒和物としては、アンモニウム塩、そしてリチウム、ナトリウムおよびカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウム塩のようなアルカリ希土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルコサミンのような有機塩基を有する塩、およびアルギニン、リシンなどのようなアミノ酸を有する塩が挙げられる。さらに、塩基性窒素含有基は、1)メチル、エチル、プロピル、および塩化ブチル、臭化物およびヨウ化物のような低級アルキルハロゲン化物；2)ジメチル、ジエチル、ジブチルおよび硫酸ジアミルのような硫酸ジアルキル；3)塩化物、臭化物およびヨウ化物のような1つまたはそれ以上のハロゲン化物で置換されたデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルのような長鎖アルキル；および4)ベンジルおよび臭化フェネチルなどのようなアリールまたはアリールアルキルハロゲン化物のような剤で4つに分けることができる。

10

【0076】

本発明の化合物は、少なくとも1つの不斉中心を保有する可能性があり、したがって、立体異性体の混合物として、または個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして生成され得る。個々の立体異性体は、随意的に活性な出発材料を使用することによって、合成のある程度適切な段階で中間体のラセミまたは非ラセミ混合物を分割することによって、あるいは、式(I)の化合物の分離によって得ることができる。立体異性体の混合物(ラセミおよび非ラセミ)と同様に、個々の立体異性体が、本発明の範囲に包含されることが分かった。式(I)の原子1でのS-立体異性体は、本発明の最も好ましい実施形態である。

20

【0077】

「立体異性体」は、原子が空間に配列される方法でのみ異なる異性体である。

【0078】

「異性体」は、同じ分子式を示す異なる化合物であり、そして(イソ)インドールのような環状異性体、および環状部分の他の異性形態が挙げられる。

【0079】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合せ可能でない鏡掌像である1対の立体異性体である。

30

【0080】

「ジアステレオマー」は、互いの鏡掌像でない立体異性体である。

【0081】

「ラセミ混合物」は、等量部の個々のエナンチオマーを含む混合物を意味する。「非ラセミ混合物」は、非等量の個々のエナンチオマーまたは立体異性体を含む混合物である。

【0082】

「アイソスター」は、異なる分子式を示すが、同じか、または類似の特性を示す異なる化合物である。例えば、テトラゾールは、カルボン酸の特性を擬態するのでカルボン酸のアイソスターであるが、互いに非常に異なる分子式を有する。テトラゾールは、カルボン酸についての多くの可能なアイソスター置換の内の1つである。本発明によって意図される他のカルボン酸アイソスターとしては、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2HNR^3$ 、 $-PO_2(R^3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-PO_3(R^3)_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-NHCOR^3$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-CON(R^3)_2$ 、 $-CONH(O)R^3$ 、 $-CONHNHSO_2R^3$ 、 $-COHNSO_2R^3$ 、および $-CONR^3CN$ が挙げられる。さらに、カルボン酸アイソスターとしては、前記環構造の原子のいずれかが、随意的に、1つまたはそれ以上の位置で、置換されている場合に、任意の化学的に安定な酸化状態で CH_2 、 O 、 S または N のいずれかの組合せを含む5-7員環炭素環または複素環が挙げられる。以下の構造は、本発明によって意図される好ましい炭素環式および複素環式アイソスターの限定さ

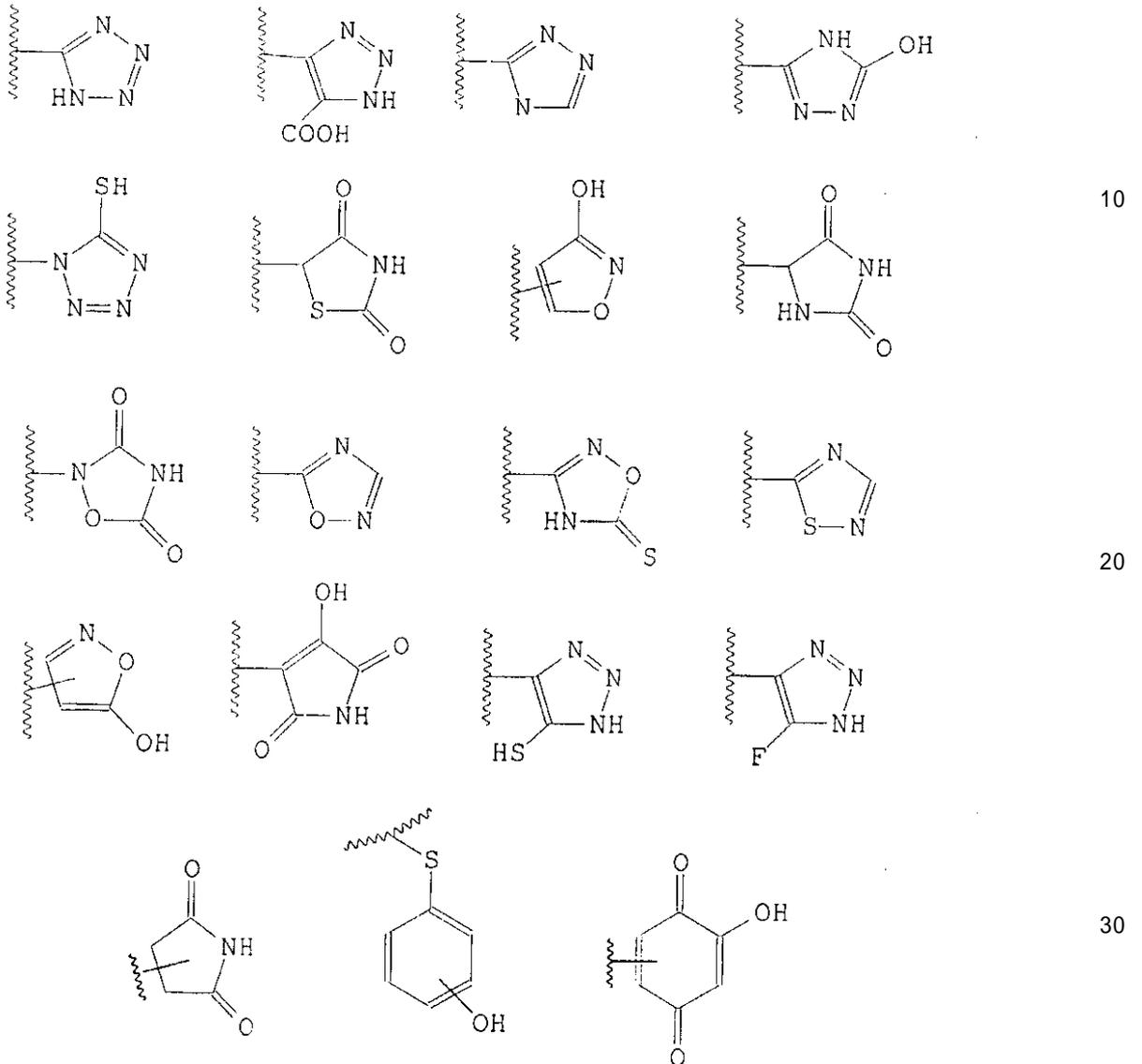
40

50

れない実施例である。

【 0 0 8 3 】

【 化 2 5 】



ここで、上記環構造の原子は、随意的に、1つまたはそれ以上の位置で、 R^3 で置換され得る。本発明では、化学的置換基が、カルボン酸アイソスターに添加されるとき、それゆえ本発明の化合物は、カルボン酸アイソスターの特性を残すことが意図される。

【 0 0 8 4 】

本発明では、カルボン酸アイソスターが、1つまたはそれ以上の位置で、 R^3 で置換されているとき、それゆえ、置換基は、本発明の化合物のカルボン酸アイソスターの特性を排除できないことが意図される。本発明では、このような置換基（類）が、本発明の化合物のカルボン酸アイソスター特性を破壊する場合、炭素環式または複素環式カルボン酸アイソスターでの1つまたはそれ以上の R^3 置換基の変換は、本発明の化合物のカルボン酸アイソスター特性を維持するか、または必須である1つまたはそれ以上の原子（類）で許されるべきでないことが意図される。

【 0 0 8 5 】

本明細書で特に例示または記述されなかった他のカルボン酸アイソスターも、本発明によって意図される。

【 0 0 8 6 】

10

20

30

40

50

化学的置換が示される場合、それにより選択された化学的置換は、十分に安定な化合物を形成することが分かる。

【 0 0 8 7 】

ここに使用される場合、語句「神経変性を防止する」としては、神経変性疾患を有すると新たに診断されたか、または新たに変性疾患を発生する危険にある患者における神経変性を阻害または防止する能力、そして化合物が同時に与えられる場合、神経変性疾患にすでに罹っているか、またはその徴候を示す患者における別の神経変性を阻害または防止するための能力を含む。

【 0 0 8 8 】

ここに使用される場合、語句「治療」は、動物における、特にヒトにおける疾患および/または症状の任意の治療を網羅し、そして、

(i) 疾患および/または症状が、その疾患および/または症状に罹りやすくなり得るが、それを有するとまだ診断されていない対象で生じることを防止する、

(i i) 疾患および/または症状を阻害する、すなわちその発生を抑えるか、または

(i i i) 疾患および/または症状を解放する、すなわちその疾患および/または症状の抑制を引き起こすこと

を包含する。

【 0 0 8 9 】

本発明の化合物を名付けるのに使用されるシステムは、実施例として式 I で表わされる化合物を使用して、以下に示される。

【 0 0 9 0 】

本発明の化合物、特に式 (I) (式中、 n は、 1 であり、 X は O であり、 D は結合であり、 R₁ は 1, 1 ジメチルプロピルであり、そして R₂ は - C N である) は、 (2 S) - 1 - (1, 2 - ジオキソ - 3, 3 - ジメチルベンチル) - 2 - ピロリジンカルボニトリルと名付けられる。

【 0 0 9 1 】

「脱毛」は、欠陥のある毛髪成長および毛髪の部分的または完全な損失に該当し、そして限定されずに、男性ホルモン性脱毛 (男性型禿頭症)、中毒性脱毛、老人性脱毛症、円形脱毛症、脱毛症および抜毛症が挙げられる。脱毛は、毛髪サイクルが中断されるときに生じる。最も頻繁な現象は、細胞増殖の停止のため毛髪成長または成長期の短縮である。これは、退行期の早期開始、そしてその結果、その小胞が、真皮乳頭から脱離される休止期にある多数の毛髪を生じ、そして毛髪は抜ける。脱毛は、多くの病因を有し、そしてそれは、遺伝的因子、加齢、局所および全身的疾患、発熱症状、心的ストレス、ホルモン障害、および薬剤の二次効果が挙げられる。

【 0 0 9 2 】

「毛髪サイクル」は、毛包の生活サイクルに該当し、そして 3 つの期間：

(1) 頭髪が考えられる限り、約 3 から 5 年続く活発な毛髪成長の時期である成長期、

(2) 頭髪が考えられる限り、約 1 から 2 週間続く、成長が止まり、そして毛包が萎縮する期間である退行期、および

(3) 頭髪が考えられる限り、約 3 から 4 ヶ月間続く、頭髪が徐々に分離し、そして最終的に抜ける休止期間である休止期

を含む。

【 0 0 9 3 】

正常には、80 から 90 パーセントの毛包が、成長期にあり、1 パーセント未満が、退行期にあり、そして残りが休止期である。休止期には、毛髪は、僅かな毛球、色素なしの毛根を伴い直径で均一である。対照的に、成長期では、毛髪は、その毛根に大いに着色された毛球を有する。

【 0 0 9 4 】

「毛髪成長を促進する」は、毛髪の成長を維持すること、誘導すること、刺激すること、促進すること、または再活性化することに該当する。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 5 】

「脱毛を治療する」は、

(i) 脱毛に罹りやすくなり得る動物における脱毛を防止する、および / または (i i) 脱毛を阻害する、進行を遅らせる、または減少させる、および / または (i i i) 毛髪成長を促進する、および / または

(i v) 毛髪サイクルの成長期を延長する、および / または

(v) 軟毛を終末毛として成長まで変換させること

に該当する。終末毛は、毛包の毛球を、真皮に深く設置されるきめの粗い色素のある長い毛髪である。他方、軟毛は、毛球が真皮に特に配置される微細で、薄くて、色素のない短い毛である。脱毛が進行する場合、毛は、終末から軟性に変化する。

10

【 0 0 9 6 】

「眼」は、ヒトおよび他の動物における視覚の起因である解剖学的構造に該当し、限定することなしに、以下の解剖学的構造：レンズ、硝子体、毛様体、後眼房、前眼房、瞳孔、角膜、虹彩、シュレム管、チン小帯、縁、結膜、脈絡膜、網膜、網膜の中樞血管、視神経、中心窩、黄斑および強膜を包含する。

【 0 0 9 7 】

「ネオブシク (Ne o p s i c) 因子」または「ネオブシクス (Ne o p s i c s) 」は、視覚消失を治療するか、視覚変性を防止するか、または視覚再生を促進する上で有用な化合物に該当する。

【 0 0 9 8 】

「ネオブシス (Ne o p s i s) 」は、視覚消失を治療するか、視覚変性を防止するか、または視覚再生を促進する過程に該当する。

20

【 0 0 9 9 】

「眼科学上の」は、限定することなしに、眼についてまたは関するあらゆるものに該当し、そして限定することなしに、「眼の」、「眼科の」、「眼科学上の」および他のこのような語句と相互変換的に使用される。

【 0 1 0 0 】

「視覚変性を防止する」は、視覚に影響を及ぼす変性疾患を有すると新たに診断されたか、または視覚に影響を及ぼす新たな変性疾患を発生する危険にある患者における変性を防止する能力、そして視覚に影響を及ぼす変性疾患にすでに罹っているか、またはその徴候を示す患者における視覚の別の変性を防止するための能力に該当する。

30

【 0 1 0 1 】

「視覚再生を促進する」は、任意の眼科学上の障害、疾患または損傷の存在または不在のいずれかの下で、視覚を改善または増強する手段で、視覚系の 1 つまたはそれ以上の構成要素を維持すること、誘導すること、刺激すること、または回復を促進すること、または再活性化することに該当する。

【 0 1 0 2 】

「視覚」は、像を加工する、ヒトまたは他の動物の能力に該当し、そして限定することなしに、「視力」、「見ること」、および他のこのような語句と相互交換的に使用される。

【 0 1 0 3 】

「視覚障害」は、視覚に影響を及ぼすかまたは関与する任意の障害に該当し、そして限定することなしに、視覚損傷、眼窩障害、涙器の障害、眼瞼の障害、結膜の障害、角膜の障害、白内障、眼球血管膜の障害、視神経または視覚路の障害、遊離ラジカル誘導眼障害および疾患、免疫学的に依存した眼障害および疾患、眼の損傷、および眼疾患、眼障害または眼損傷の徴候および合併症が挙げられる。

40

【 0 1 0 4 】

「視覚損傷」は、視覚での任意の機能不全に該当し、そして限定することなしに、視覚 (例えば、両眼の、中央の、末梢の、暗順応の) 、遠近の対象についての視力、視野、眼の運動性、色の認知、明所および暗所に対する適合、順応、屈折、および涙液分泌における攪乱または減少が挙げられる。 P h y s i c i a n ' s D e s k R e f e r e n c

50

e (P D R) f o r O p h t h a l m o l o g y (医 師 の 眼 科 学 机 上 資 料) 、 第 1 6 版
、 6 : 4 7 (1 9 8 8 年) 参 照 。

【 0 1 0 5 】

「 記 憶 作 用 を 増 強 す る 」 は 、 過 去 の 体 験 、 知 識 、 概 念 、 感 覚 機 能 、 考 え ま た は 印 象 を そ れ
に よ っ て 記 録 、 保 持 ま た は 回 復 す る 知 能 を 改 善 ま た は 増 大 す る こ と に 該 当 す る 。

【 0 1 0 6 】

「 記 憶 損 傷 」 は 、 過 去 の 体 験 、 知 識 、 概 念 、 感 覚 機 能 、 考 え ま た は 印 象 の 精 神 的 記 録 、 保
持 ま た は 回 復 を 減 少 さ せ た こ と に 該 当 す る 。 記 憶 損 傷 は 、 短 期 お よ び 長 期 の 情 報 保 持 、 空
間 関 係 、 記 憶 (リ ハ ー サ ル) 攻 略 法 、 お よ び 言 葉 の 回 復 お よ び 生 成 を 示 す 機 能 に 影 響 を 及
ぼ し 得 る 。 記 憶 損 傷 の 共 通 の 原 因 は 、 年 齢 、 重 篤 な 頭 部 の 外 傷 、 脳 の 酸 素 欠 乏 症 ま た は 虚
血 、 ア ル コ ー ル 性 栄 養 疾 病 、 お よ び 薬 剤 中 毒 で 有 る 。 記 憶 損 傷 の 実 施 例 と し て は 、 限 定 す
る こ と な し に 、 良 性 忘 却 、 健 忘 症 、 お よ び コ ル サ コ フ の 健 忘 精 神 病 、 痴 呆 お よ び 学 習 障 害
の よ う な 記 憶 欠 乏 が 現 れ る 任 意 の 障 害 が 挙 げ ら れ る 。

10

【 0 1 0 7 】

語 句 「 中 耳 」 は 、 鼓 膜 と 内 耳 と の 間 の 空 間 に 該 当 す る 。 こ の 配 置 は 、 全 て の 内 耳 組 織 の 外
側 で 有 り 、 そ し て 侵 入 手 段 は 、 鼓 膜 を 通 じ て 浸 透 す る 能 力 の 有 る 処 方 が 投 与 さ れ る 場 合 、
こ の 領 域 に 到 達 す る こ と が 要 求 さ れ ない 可 能 性 が 有 る 。 さ も な け れ ば 、 材 料 は 、 鼓 膜 を 通
じ て 注 入 す る こ と に よ っ て 、 中 耳 に 導 入 さ れ 得 る か 、 ま た は 繰 返 し 投 与 が 必 要 と さ れ る 場
合 に は 、 鼓 膜 に 穴 を 作 る こ と が 可 能 だ ろ う 。 鼓 膜 に お け る 開 口 部 は 、 中 耳 の 感 染 (通 常 小 児 で
) の よ う な 場 合 に 、 診 療 所 通 い の 点 か ら 行 わ れ る 頻 繁 な 手 段 で 有 る 。 開 口 部 は 、 通 常 、 2
、 3 日 後 に 自 発 的 に 閉 じ る 。

20

【 0 1 0 8 】

こ こ に 使 用 さ れ る 場 合 、 語 句 「 神 經 栄 養 性 」 と し て は 、 限 定 す る こ と な し に 、 神 經 再 生 ま
た は 成 長 を 刺 激 す る 能 力 お よ び / ま た は 神 經 変 性 を 防 止 ま た は 治 療 す る 能 力 が 挙 げ ら れ る
。

【 0 1 0 9 】

語 句 「 非 免 疫 抑 制 性 」 は 、 F K 5 0 6 ま た は シ ク ロ ス ポ リ ン A の よ う な 対 照 と 比 較 し た 時
に 、 免 疫 応 答 を 引 き 起 こ す 、 本 発 明 の 化 合 物 の 無 能 力 に 該 当 す る 。 免 疫 抑 制 を 測 定 す る た
め の ア ッ セ イ は 、 当 業 者 で 通 常 に 習 熟 し た 者 に よ く 知 ら れ て いる 。 よ く 知 ら れ た ア ッ セ イ
の 特 に 限 定 さ れ ない 実 施 例 と し て は 、 分 裂 が 、 ヒ ト 末 梢 血 リ ン パ 球 細 胞 (P B C) の 増 殖
を 刺 激 す る た め に 使 用 さ れ る P M A お よ び O K T 3 が 挙 げ ら れ る 。 こ の よ う な ア ッ セ イ 系
に 添 加 さ れ る 化 合 物 は 、 こ の よ う な 増 殖 を 阻 害 す る そ れ ら の 能 力 に つ い て 評 価 さ れ る 。

30

【 0 1 1 0 】

語 句 「 小 型 分 子 」 は 、 F K 5 0 6 に 比 較 し た 場 合 の 本 発 明 の 化 合 物 の 分 子 量 に 該 当 す る 。
し た が っ て 、 語 句 「 小 型 分 子 」 と し て は 、 約 8 0 0 ダ ル ト ン (m . w .) 未 満 の 分 子 量 が
含 ま れ 、 そ し て そ れ よ り 下 の 新 規 副 範 囲 ま た は 限 界 と し て は 、 約 1 0 0 か ら 約 7 5 0 m .
w . 、 約 1 5 0 か ら 約 5 0 0 m . w . 、 約 1 5 0 か ら 約 3 5 0 m . w . 、 約 2 0 0 か ら 約
3 0 0 m . w . 、 約 2 1 0 か ら 約 2 8 0 m . w . 、 約 2 2 0 か ら 約 2 6 0 m . w . 、 お よ
び 約 2 4 0 m . w . が 挙 げ ら れ る 。 語 句 「 空 間 的 に 小 型 分 子 」 は 、 F K 5 0 6 に 比 較 し た
場 合 に F K B P - 1 2 の 結 合 洞 内 に 全 体 的 に 、 ま た は 実 質 的 に 適 合 す る 化 合 物 の 許 容 性 に
該 当 す る 。

40

【 0 1 1 1 】

本 発 明 の 化 合 物 の 利 用 性

本 発 明 は 、 カ ル ボ ン 酸 ま た は カ ル ボ ン 酸 ア イ ソ ス タ ー 化 合 物 が 、 神 經 栄 養 性 で 有 り 、 そ し
て 脱 毛 を 治 療 す る こ と が 可 能 だ ろ う 、 視 覚 お よ び 記 憶 障 害 を 治 療 す る こ と が 可 能 だ ろ う 、 そ し て 感 覚 神
經 性 聴 覚 損 失 を 治 療 す る こ と が 可 能 だ ろ う と い う 驚 く べ き 知 見 に 関 す る 。 し た が っ て 、 新 規 ク
ラ ス の 化 合 物 が 提 供 さ れ る 。 本 発 明 の 化 合 物 の 好 ま し い 特 性 は 、 そ れ ら が 、 任 意 の 際 立
っ た 免 疫 抑 制 活 性 を 発 揮 し ない こ と で 有 る 。

【 0 1 1 2 】

本 発 明 の 好 ま し い 化 合 物 は 、 カ ル ボ ン 酸 部 分 、 お よ び い く つ か の 実 施 例 は 、 こ こ で 特 定 さ

50

れるカルボン酸部分についての他の異性体置換を含む。臨床化学の業界に知られるカルボン酸部分についての他の異性体置換は、とくに指定がない限り本発明の範囲内にある。

【0113】

本発明の神経栄養性化合物は、神経学上の障害についての、または種々の末梢神経障害および神経変性に関連する神経学上の障害でのような神経再生および成長を刺激することが望まれる他の理由についての治療を受けている患者に経時的に投与できる。本発明の化合物は、種々の哺乳類の神経学上の障害を治療するためヒト以外の哺乳類に投与することもできる。

【0114】

本発明の新規化合物は、優れた程度の神経栄養性活性を保有する。この活性は、損傷を受けた神経単位の刺激、神経再生の促進、神経変性の防止、および神経変性および末梢神経障害に関連して知られる数種の神経学上の障害の治療に有用である。治療され得る神経学上の障害としては、制限されないが、三叉神経痛、舌咽神経痛、ベル麻痺、重症筋無力症、筋ジストロフィー、筋萎縮側索硬化症、進行性筋萎縮、進行性延髄遺伝性筋萎縮、ヘルニア様、断裂または脱出した無脊椎椎間板症候群、頸椎症、叢障害、胸郭出口破壊症候群；鉛、ダブソン、マダニ、ポルフィリン症またはグライン-パーレ症候群によって引き起こされるもののような末梢神経障害、多発性硬化症、発作および発作に関連した虚血、神経性パロパシー、他の神経変性疾病、運動ニューロン疾病、坐骨挫傷、末梢神経単位障害、特に糖尿病に関連した神経単位障害、脊椎損傷および顔面神経挫傷、ハンティングトン病、アルツハイマー病、およびパーキンソン病が挙げられる。

【0115】

本発明の化合物の利用性および投与に関する上記検討は、本発明の医薬組成物にも使用する。

【0116】

ここに使用される場合、語句「医薬上許容し得る担体」は、任意の担体、希釈剤、賦形剤、懸濁剤、滑剤、アジュバント、賦形剤、送出システム、乳化剤、崩壊剤、溶媒、防腐剤、界面活性剤、着色剤、風味剤、または甘味剤に該当する。

【0117】

これらの目的のために、本発明の化合物は、従来の非毒性医薬上許容し得る担体、アジュバントおよび賦形剤を含む投与処方、経口で、非経口で、吸入スプレーで、局所で、直腸で、鼻腔で、頬で、膺で、または埋没リザーバーを介して投与し得る。ここに使用される場合、語句「非経口」には、皮下、静脈内、筋肉内、腹膜内に、硬膜下腔内に、脳室内に、胸骨内、および頭蓋内注入または輸液技術が挙げられる。

【0118】

経口投与については、本発明の化合物を、当業者で知られる任意の適切な剤形で供給し得る。例えば、組成物を、従来の装置および当業者で知られる技術を用いて、錠剤、粉末、顆粒、ビーズ、咀嚼トローチ、カプセル剤、リキッド剤、水性懸濁剤または溶液、または類似の用量形態に取り込むことができる。錠剤投与形態が好ましい。錠剤は、ラクトースおよびコーンスターチのような担体、および/またはステアリン酸マグネシウムのような滑剤を含有し得る。カプセル剤は、ラクトースおよび乾燥コーンスターチを含めた希釈剤を含有し得る。水性懸濁剤は、活性成分と組合せて乳化および懸濁剤を含有し得る。

【0119】

本発明の組成物を組込む投与形態を作成するとき、化合物を、ゼラチンを含めた結合剤、前ゼラチン化澱粉、および同等物のような従来の賦形剤；水素化植物油、ステアリン酸、および同等物のような滑剤；ラクトース、マンノース、およびショ糖のような希釈剤；カルボキシメチルセルロースおよびグリコール酸ナトリウム澱粉のような崩壊剤；ポビドン、ポリビニルアルコール、および同等物のような懸濁剤；シリコンジオキシドのような溶媒；メチルパラベン、プロピルパラベン、および安息香酸ナトリウムのような防腐剤；ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80および同等物のような界面活性剤；F・D・& C・染料およびレーキのような着色剤；風味剤；および甘味剤とブレンドしてもよ

10

20

30

40

50

い。

【0120】

本発明の組成物および方法は、制御された放出技術を活用することもできる。したがって、例えば、発明の化合物を、期間の日数を越えて放出を制御させるために疎水性高分子マトリックスに組み込むこともできる。このような制御放出フィルムは、当業者でよく知られている。特に好ましいのは、経皮送出システムである。本発明に使用され得る、この目的のために一般に使用される高分子の他の例としては、非分解性エチレン - 酢酸ビニル共重合体および外部または内部で使用され得る分解性乳酸 - グリコール酸共重合体が挙げられる。ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート)またはポリ(ビニルアルコール)のような特定のヒドロゲルも、有用であり得るが、しかし短い放出サイクルについては、それゆえ他の高分子は、上に記述されたもののようなシステムを放出する。

10

【0121】

中枢神経系の標的として治療的に有効であるために、本発明の化合物は、末梢に投与される場合、血液 - 脳の防護壁に容易に浸透するべきであった。血液 - 脳の防護壁に浸透できない化合物は、脳室内経路または脳への投与に適する他の適切な送出系によって有効に投与することができる。

【0122】

本発明の化合物を、滅菌注射用製品の形態で、例えば滅菌注射用水性または油性懸濁液として投与し得る。これらの懸濁液は、適切な分散または湿潤剤および懸濁剤を用いて、当業者で公知の技術にしたがって処方し得る。滅菌注射用製品は、毒性のない非経口に許容し得る希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液でもあり得る。使用され得る許容し得る賦形剤および溶媒の中でも、水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌した固形油を、溶媒または懸濁媒体として従来どおり使用する。この目的のために、合成モノ - またはジ - グリセリドを含めた任意の銘柄の固形油を使用し得る。特にそれらのポリオキシエチレン化バージョンにあるものの中のオレイン酸のような脂肪酸および、オリーブ油およびヒマシ油を含めたそのグリセリド誘導体は、注射用の製品に有用である。これらの油状溶液または懸濁液も、長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含み得る。

20

【0123】

本発明の化合物を、坐剤の形態で直腸に投与することもできる。室温で固形であるが、直腸温度で液体であり、したがって、直腸内で融解して、その薬剤を放出する適切な痒みのない賦形剤と薬剤を混合することによって、これらの組成物を製造し得る。このような材料としては、カカオ脂、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

30

【0124】

本発明の化合物は、特に、治療のために対処した症状が、目、皮膚または下部大腸管の神経学上の障害を含めて局所使用によって容易に評価し得る領域または臓器に関与するときに、局所にも投与し得る。適切な局所処方剤を、これらの領域の各々について容易に製造する。

【0125】

目または眼用途に対する局所使用については、化合物を、塩化ベンジルアルコニウムのような防腐剤と共に、またはなしのいずれかで、等張のpH調整した滅菌生理食塩水中の微細懸濁液として、または好ましくは、等張のpH調整した生理食塩水中の溶液として処方し得る。眼の用途についてもう一方の選択股としては、化合物を、ワセリンのような軟膏中で処方し得る。

40

【0126】

皮膚に対する局所使用については、化合物を、例えば次の、1つまたはそれ以上の：鉱物油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水との混合物に懸濁または溶解させた化合物を含む適切な軟膏中で処方できる。一方、化合物を、例えば次の、1つまたはそれ以上の：鉱物油、モノステアリン酸ソルピタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、

50

セテアリルアルコール、2 - オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水との混合物に懸濁または溶解させた有効化合物を含む適切なローションまたはクリーム中に処方できる。

【0127】

大腸管についての局所使用は、直腸坐剤処方（上記参照）で、または適切な浣腸処方に効果的である。

【0128】

約0.1mgから約10,000mgまでの桁の有効成分化合物での投与レベルが、上記症状を治療する上で有用であり、さらに約0.1mgから約1,000mgのレベルが好ましい。担体材料と組合せて、単回投与形態を生じる有効成分の量は、治療される宿主および投与の特定態様によって変化する。一般に、生体外投与と効果の結果が、患者投与のために適切な用量について有用な指針を供する。動物モデルでの研究も、助けになる。適切な用量レベルを決定することについての考慮は、当業者によく知られている。

10

【0129】

しかし、任意の特定患者についての特定の用量レベルは、使用される特定化合物の活性、年齢、体重、全般的健康、性別、食事、投与の回数、排出の速度、薬剤の組合せ、および治療されるべき特定疾患の重篤度および投与の形態を含めた多様な因子によることが分かる。

【0130】

脱毛を有効に治療するか、または毛髪成長を促進するために、発明の方法に使用される化合物および医薬組成物は、標的領域を容易に影響するに違いない。これらの目的のために、化合物を、皮膚に局所で投与することが好ましい。

20

【0131】

皮膚に対する局所投与については、化合物を、例えば次の1つまたはそれ以上の：鉱物油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水との混合物に懸濁または溶解させた化合物を含む適切な軟膏に処方することができる。一方、化合物を、例えば次の、1つまたはそれ以上の：鉱物油、モノステアリン酸ソルピタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2 - オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水の混合物に懸濁または溶解させた有効化合物を含む適切なローションまたはクリーム中に処方できる。

30

【0132】

化合物を、他の毛髪活力化剤と共に投与することができる。他の毛髪活力化剤についての特定の用量は、先に規定された因子および薬剤組合せの効力による。医薬業界で知られる投与の他の経路も、本発明によって意図される。

【0133】

本発明の医薬組成物

本発明は、

i) 有効な量のN - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸イソスター；および

ii) 製薬学上許容し得る担体

を含む医薬組成物に関する。

40

【0134】

本発明は、

i) 動物における神経変性疾病、神経学上の障害、および神経損傷を治療するか、または神経成長を促進するために有効な量のN - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸イソスター；および

ii) 製薬学上許容し得る担体

を含む医薬組成物に関する。

【0135】

本発明は、

50

(i) 動物における脱毛を治療するか、または毛髪成長を促進するのに有効な量の N - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸イソスター ; および

(i i) 製薬学上許容し得る担体を含む医薬組成物にも関する。

【 0 1 3 6 】

本発明は、

(i) 動物において、視覚障害を治療するか、視覚を改善するか、記憶損傷を治療するか、または記憶作用を増強するために有効な量の N - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸イソスター ; および

(i i) 医薬上許容し得る担体を含む医薬組成物にも関する。

10

【 0 1 3 7 】

本発明は、(i) 動物における感覚神経上の聴覚損失を治療するのに有効な量の N - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸イソスター ; および

(i i) 製薬学上許容し得る担体を含むことを特徴とする医薬組成物にも関する。

【 0 1 3 8 】

神経栄養性剤として、化合物を、神経栄養性成長因子、脳由来成長因子、膠由来成長因子、繊毛神経栄養性因子、インスリン成長因子およびその活性切断誘導体、酸性線維芽細胞成長因子、塩基性線維芽細胞成長因子、血小板由来成長因子、ニューロトロピン - 3 およびニューロトロピン 4 / 5 のような他の神経栄養性剤と共に投与することができる。他の神経栄養性薬剤の投与濃度は、先に規定された因子、および薬剤組合せの神経栄養性効力に依存する。

20

【 0 1 3 9 】

毛髪関連医療適応症に特異的に指示される類似の医薬組成物も、追加の剤 (類) と組合せて投与し得る。

【 0 1 4 0 】

本発明の方法

本発明は、医薬品の製造において、表 I、II、III、IVに見られる任意の化合物、ここに具体化される他の化合物、およびここに特には明記または記述されない他の化合物の使用法に関する。

30

【 0 1 4 1 】

これらの医薬品または処方、物理的損傷または疾患状態によって引き起こされた末梢神経障害、脳に対する物理的損傷、脊椎に対する物理的損傷、脳損傷に関連した発作、ハンティングトン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、およびハンティングトン病のような疾患を治療する方法のために有用である。本発明は、上述の神経障害、神経学上の障害、および神経学上の損傷を治療するためのカルボン酸およびカルボン酸イソスター化合物の使用法にも関する。

【 0 1 4 2 】

本発明はまた、動物において脱毛を治療するか、または毛髪成長を促進するための医薬品を製造する際に本発明の化合物および組成物を使用することにも関する。本発明は、N - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸イソスターの有効量を動物に投与することを特徴とする、動物における脱毛を治療するか、または毛髪成長を促進する方法での使用にも関する。

40

【 0 1 4 3 】

発明の方法は、男性型脱毛、老人性脱毛、円形脱毛症、皮膚病巣または腫瘍から生じる脱毛、化学療法および放射線のような癌治療から生じる脱毛症、および栄養障害および内分泌障害のような全身性障害から生じる脱毛症を治療するために特に有用である。

【 0 1 4 4 】

本発明はまた、N - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸イソスターの有効量を動物に投与することを特徴とする、動物における視覚障害を治療し、視覚を改善し、記憶損傷を

50

治療するか、または記憶作用を増強する方法にも関する。本発明は、動物において視覚障害を治療し、視覚を改善し、記憶損傷を治療するか、または記憶作用を増強するための医薬品を製造する際に本発明の化合物および組成物を使用することにも関する。

【0145】

本発明の方法は、それに限定されないが、視覚障害、疾病、損傷および合併症、遺伝的障害；加齢または変性視覚疾病に関連した障害；外部力から生じる目、頭、または体の他の部分に対する物理的損傷に相互関連する視覚障害；環境因子から生じる障害；広範な疾病から生じる障害；および上記のいずれかの組合せを含めた種々の目の疾病を治療するのに特に有用である。

【0146】

特に、本発明の組成物および方法は、限定することなしに、視覚を改善するか、恒久的および一過性の視覚損傷を含めた視覚系の視覚（眼科の）損傷または機能不全を修正、治療または防止するのに有用である。本発明は、眼科学的疾病および障害を防止および治療し、損傷および外傷を受けた目を治療し、そして視覚欠陥、視覚損失、または画像を見るか、または加工する許容性が減少されること、および同じものから生じる徴候および合併症を生じる疾病、障害および外傷を防止および治療するのに有用でもある。本発明の組成物および方法によって治療または防止され得る目の疾病および障害は、上記疾病または障害の原因によって限定されない。したがって、上記組成物および方法は、その疾病または障害が、遺伝的または環境的因子、並びに任意の他の影響によって引き起こされるかどうか適用できる。本発明の組成物および方法は、限定されず、以下の、加齢、細胞または生理学的変性、中枢神経系または神経学上の障害、血管の欠陥、筋肉の欠陥および有害な環境条件または物質への露出の全てに関連した目の問題または視覚損失または欠陥に特に有用である。

【0147】

本発明の組成物および方法は、限定することなしに、視覚損傷を修正、治療または改善する上で特に有用である。可変の程度で視覚損傷が、（1）遠近での対象の視覚精度；（2）視野；および（3）二重視なしの眼の運動性を含めた目の1つまたはそれ以上の機能での正常なものからの偏差の存在下で生じる。Physician's Desk Reference (PDR) for Ophthalmology (医師の眼科学机上資料)、第16版、6：47（1988年）参照。視覚は、全ての3つの同等の機能なしには不完全である。上記。

【0148】

使用の上記組成物および方法は、他の眼の機能を修正、治療または改善するのに有用であり、限定することなしに、色彩知覚、明暗に対する適合、調節、変形視、および二重視が挙げられる。使用の組成物および方法は、限定することなしに、調節の不全麻痺、虹彩麻痺、内反、外反、流涙、兔眼、癍痕、硝子体混濁、非反応性瞳孔、角膜または他の媒体の光散乱障害、および眼窩の恒久的変形を含めた眼の障害を治療、修正、または防止するのに特に有用である。

【0149】

本発明に使用する組成物および方法は、視覚を改善し、そして視覚損失を治療する上でも非常に有用である。わずかな消失から完全な消失までの範囲にある視覚損失は、使用の上記組成物および方法を用いて治療または防止され得る。本発明の化合物および方法を用いて、視覚は、目の障害、疾病、および損傷の治療によって改善され得る。しかし、使用の組成物および方法を用いた視覚における改善は、そのように限定されず、そして任意のこのような障害、疾病または損傷の不在下で生じ得る。

【0150】

本発明の組成物および方法は、患者における感覚神経性の聴覚損失を防止および/または治療する上で非常に有用でもある。本発明の1つの態様によって、損傷を受けた毛髪細胞および聴覚神経単位を治療する方法が提供される。

【0151】

10

20

30

40

50

さらに、発明の化合物を投与することが、毛髪細胞および脊椎神経節神経単位を、外傷性損傷、例えば、雑音外傷、軸索から細胞体までの因子の輸送の中断から生じる神経栄養因子の欠乏から生じる損傷からのシスプラチンおよびアミノ配糖体抗体を用いた急性または慢性治療から引き起こされる損傷から保護することが意図される。このような治療は、有毛細胞および/または聴覚神経単位を、環境的雑音外傷または耳毒性を用いた治療のいずれかからの間欠的傷害に耐性にさせ、そして聴覚神経単位と、老年性難聴（年齢関連の聴覚損失）、および後期特発性聴覚損失のような病理学上の症状で聴覚損失の原因である有毛細胞の進行性変性を低下させるか、防止するか、または逆行させ、そして内耳の機能的完全性を保存させることが予想される。このような治療は、蝸牛移植片の優れた、そして長い作用のための聴覚神経単位をも支持する。

10

【0152】

しかし、任意の特定の患者についての特定の用量レベルは、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全般的健康、性別、食事、投与の回数、分泌速度、薬剤の組合せ、および治療されるべき特定疾病または障害の重篤度、および投与の形態を含めた種々の因子によると解釈される。

【0153】

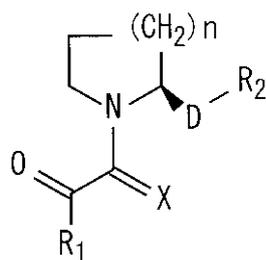
本発明の好ましい化合物

本発明の化合物の特定の実施形態は、表I、IIおよびIIIに表わされる。本発明では、動物における神経学上の障害を防止および/または治療する組成物および方法に使用するために、動物における脱毛を治療し、そして毛髪成長を促進する組成物および方法に使用するために、動物における視覚障害を治療し、視覚を改善し、記憶損失を治療し、そして記憶作用を増強するために組成物および方法に使用するために、下の表I、IIおよびIIIの化合物を使用することが意図され、そして他の使用法の全ては、本明細書で示唆される。

20

【0154】**【表1】**

表 I



10

Dが結合で、かつR₂はCOOHである

番号	X	n	R ₁
1	○	1	3, 4, 5-トリメチルフェニル
2	○	2	3, 4, 5-トリメチルフェニル
3	○	1	tert-ブチル
4	○	3	tert-ブチル
5	○	1	シクロペンチル
6	○	2	シクロペンチル
7	○	3	シクロペンチル
8	○	1	シクロヘキシル
9	○	2	シクロヘキシル
10	○	3	シクロヘキシル
11	○	1	シクロヘプチル
12	○	2	シクロヘプチル
13	○	3	シクロヘプチル
14	○	1	2-チエニル
15	○	2	2-チエニル
16	○	3	2-チエニル
17	○	1	2-フリル
18	○	2	2-フリル
19	○	3	2-フリル
20	○	3	フェニル
21	○	1	1, 1-ジメチルペンチル
22	○	2	1, 1-ジメチルヘキシル
23	○	3	エチル

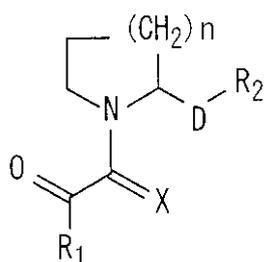
20

30

40

【表 2】

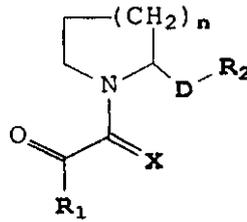
表 I I



No.	X	n	R ₁	D	R ₂
24	S	1	1, 1-ジメチルプロピル	CH ₂	COOH
25	S	1	1, 1-ジメチルプロピル	結合	COOH
26	O	1	1, 1-ジメチルプロピル	CH ₂	OH
27	O	1	1, 1-ジメチルプロピル	結合	SO ₃ H
28	O	1	1, 1-ジメチルプロピル	CH ₂	CN
29	O	1	1, 1-ジメチルプロピル	結合	CN
30	O	1	1, 1-ジメチルプロピル	結合	テトラゾール
31	S	1	フェニル	(CH ₂) ₂	COOH
32	S	1	フェニル	(CH ₂) ₃	COOH
33	S	2	フェニル	CH ₂	COOH
34	O	1	1, 1-ジメチルプロピル	結合	CONH ₂
35	O	2	1, 1-ジメチルプロピル	結合	CONH ₂
36	S	2	2-フリル	結合	PO ₃ H ₂
37	O	2	プロピル	(CH ₂) ₂	COOH
38	O	1	プロピル	(CH ₂) ₃	COOH
39	O	1	tert-ブチル	(CH ₂) ₄	COOH
40	O	1	メチル	(CH ₂) ₅	COOH
41	O	2	フェニル	(CH ₂) ₆	COOH
42	O	2	3,4,5-トリメトキシフェニル	CH ₂	COOH
43	O	2	3,4,5-トリメトキシフェニル	CH ₂	テトラゾール

【表 3】

表 I I I



No.	n	X	D	R ₂	R ₁
44	1	S	結合	COOH	フェニル
45	1	O	結合	COOH	α-メチルベンジル
46	2	O	結合	COOH	4-メチルベンジル
47	1	O	結合	テトラゾール	ベンジル
48	1	O	結合	SO ₃ H	α-メチルベンジル
49	1	O	CH ₂	COOH	4-メチルベンジル
50	1	O	結合	SO ₂ HNMe	ベンジル
51	1	O	結合	CN	α-メチルベンジル
52	1	O	結合	PO ₃ H ₂	4-メチルベンジル
53	2	O	結合	COOH	ベンジル
54	2	O	結合	COOH	α-メチルベンジル
55	2	O	結合	COOH	4-メチルベンジル
56	2	S	結合	COOH	3, 4, 5-トリメトキシフェニル
57	2	O	結合	COOH	シクロヘキシル
58	2	O	結合	PO ₂ HEt	i-プロピル
59	2	O	結合	PO ₃ Hプロピル	エチル
60	2	O	結合	PO ₁ (Et)	メチル
61	2	O	結合	OMe	tert-ブチル
62	1	O	結合	OEt	n-ペンチル
63	2	O	結合	Oプロピル	n-ヘキシル
64	1	O	結合	Oブチル	シクロヘキシル
65	1	O	結合	Oペンチル	シクロペンチル
66	1	O	結合	Oヘキシル	n-ヘプチル
67	1	O	結合	SMe	n-オクチル
68	1	O	結合	SEt	n-ノニル
69	2	O	結合	Sプロピル	2-インドリル
70	2	O	結合	Sブチル	2-フリル
71	2	O	結合	NHCOMe	2-チアゾリル
72	2	O	結合	NHCOEt	2-チエニル
73	1	O	CH ₂	N(Me) ₂	2-ピリジル
74	1	O	(CH ₂) ₂	N(Me)Et	1, 1-ジメチルプロピル
75	1	O	(CH ₂) ₃	CON(Me) ₂	1, 1-ジメチルプロピル
76	1	O	(CH ₂) ₄	CONHMe	1, 1-ジメチルプロピル
77	1	O	(CH ₂) ₅	CONHEt	1, 1-ジメチルプロピル
78	1	O	(CH ₂) ₆	CONHプロピル	1, 1-ジメチルプロピル
79	1	O	結合	CONH(O)Me	ベンジル
80	1	O	結合	CONH(O)Et	α-メチルフェニル
81	1	O	結合	CONH(O)プロピル	4-メチルフェニル
82	1	O	(CH ₂) ₂	COOH	ベンジル
83	1	O	結合	COOH	α-メチルフェニル
84	1	O	結合	COOH	4-メチルフェニル

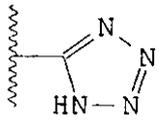
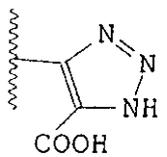
10

20

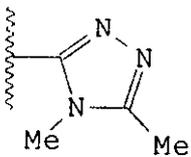
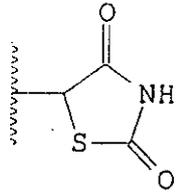
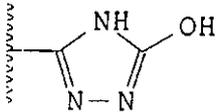
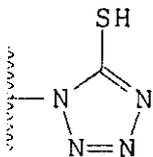
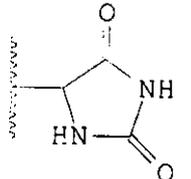
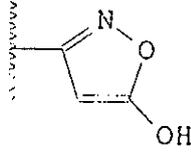
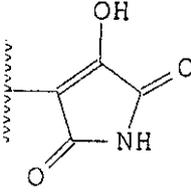
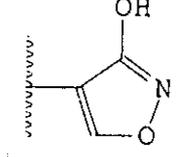
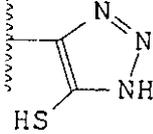
30

40

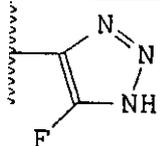
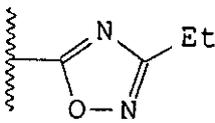
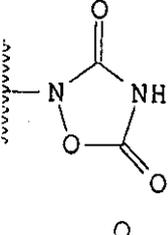
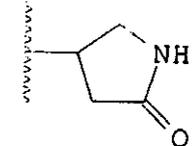
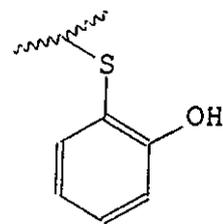
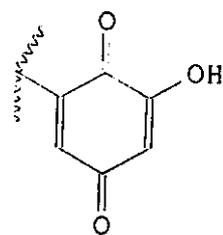
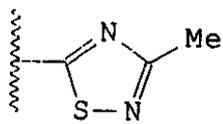
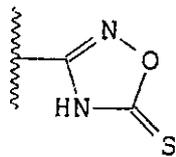
【表 4】

No.	n	X	D	R ₂	R ₁	
85	1	O	CH ₂	COOH	1, 1-ジメチルプロピル	
86	1	O	(CH ₂) ₂	COOH	1, 1-ジメチルブチル	
87	1	O	(CH ₂) ₃	COOH	1, 1-ジメチルペンチル	
88	1	O	(CH ₂) ₄	COOH	1, 1-ジメチルヘキシル	
89	1	O	(CH ₂) ₅	COOH	1, 1-ジメチルエチル	
90	1	O	(CH ₂) ₆	COOH	イソプロピル	
91	1	O	(CH ₂) ₇	COOH	tert-ブチル	10
92	1	O	(CH ₂) ₈	COOH	1, 1-ジメチルプロピル	
93	1	O	(CH ₂) ₉	COOH	ベンジル	
94	1	O	(CH ₂) ₁₀	COOH	1, 1-ジメチルプロピル	
95	1	O	C ₂ H ₂	COOH	シクロヘキシルメチル	
96	1	O	2-OH, Et	COOH	1, 1-ジメチルプロピル	
97	1	O	2-ブチレン	COOH	1, 1-ジメチルプロピル	
98	1	S	i-Pro	COOH	1, 1-ジメチルプロピル	
99	2	S	tert-Bu	COOH	フェニル	
100	2	O	2-ニトロヘキシル	COOH	1, 1-ジメチルプロピル	20
101	1	O	(CH ₂) ₂	CN	1, 1-ジメチルプロピル	
102	1	O	(CH ₂) ₃	CN	1, 1-ジメチルプロピル	
103	3	O	結合	CONHNHSO ₂ Me	ベンジル	
104	3	O	結合	CONHNHSO ₂ Et	α-メチルフェニル	
105	3	O	結合	CONHSO ₂ Me	4-メチルフェニル	
106	1	O	結合	CONHNHSO ₂ Et	フェニル	
107	2	O	結合	CON (Me) CN	α-メチルフェニル	
108	1	O	結合	CON (Et) CN	4-メチルフェニル	
109	1	O	(CH ₂) ₂	COOH	メチル	
110	1	O	(CH ₂) ₃	COOH	エチル	
111	1	O	(CH ₂) ₄	COOH	n-プロピル	30
112	1	O	(CH ₂) ₅	COOH	t-ブチル	
113	1	O	(CH ₂) ₆	COOH	ペンチル	
114	1	O	(CH ₂) ₇	COOH	ヘキシル	
115	1	O	(CH ₂) ₈	COOH	セプチル	
116	1	O	(CH ₂) ₉	COOH	オクチル	
117	1	O	C ₂ H ₂	COOH	シクロヘキシル	
118	2	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル	40
119	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル	

【表5】

No.	n	X	D	R2	R1	
120	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル	
121	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル	10
122	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル	
123	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル	20
124	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル	
125	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル	30
126	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル	
127	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル	40
128	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル	

【表6】

No.	n	X	D	R2	R1
129	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル
130	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル
131	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル
132	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル
133	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル
134	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル
135	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル
136	1	O	結合		1, 1-ジメチルプロピル
137	1	O	結合	COOH	1, 1-ジメチルプロピル
138	2	O	結合	COOH	1, 1-ジメチルプロピル

【 0 1 5 5 】

本発明の具体的な実施形態は、以下の表 I V に見ることができる。

【 0 1 5 6 】

10

20

30

40

50

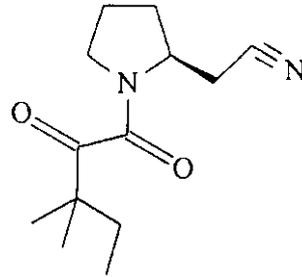
【表 7】

表 I V

化合物番号

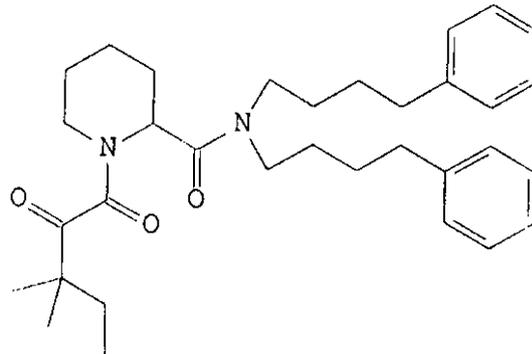
化合物構造

28



10

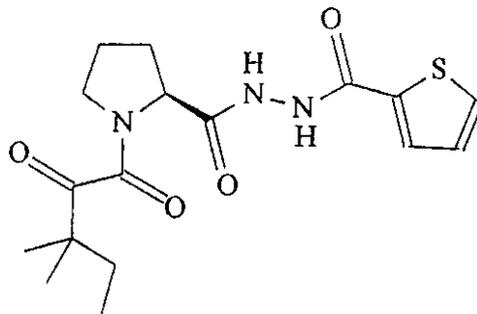
139



20

30

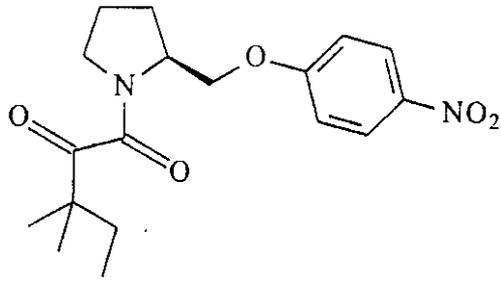
140



40

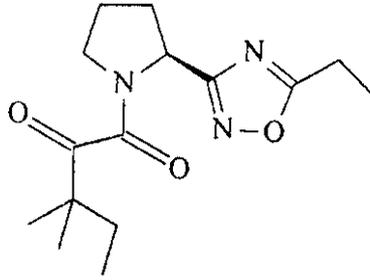
【表 8】

141



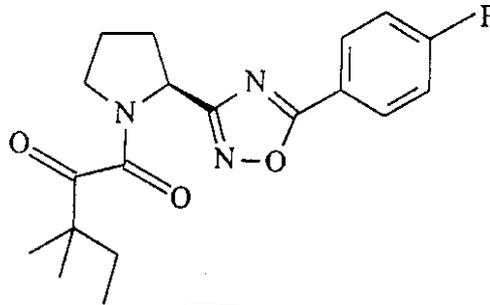
10

142



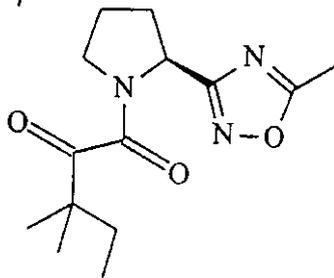
20

143



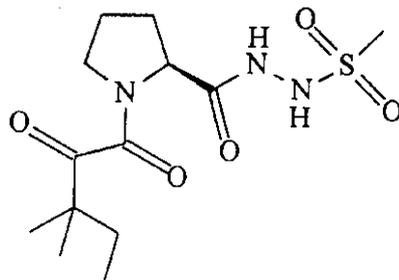
30

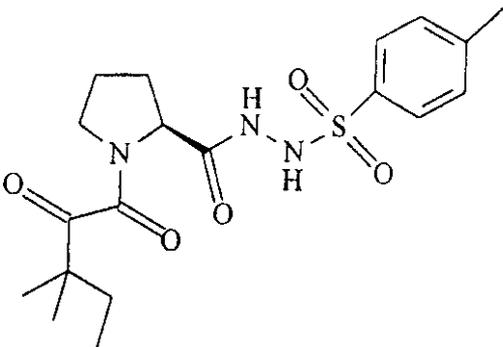
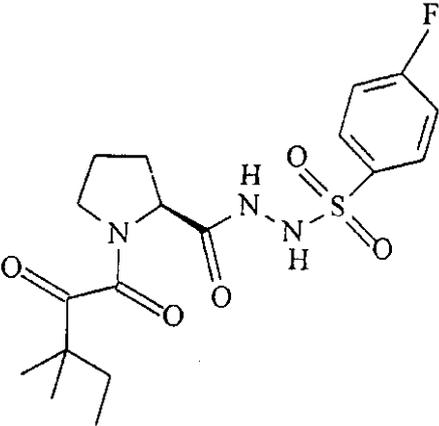
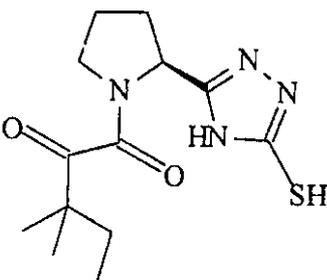
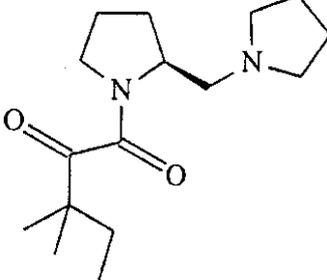
144



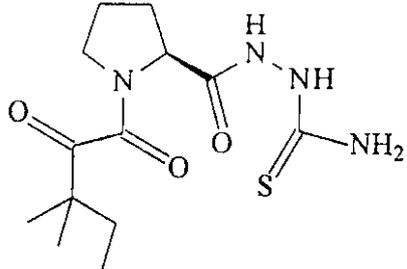
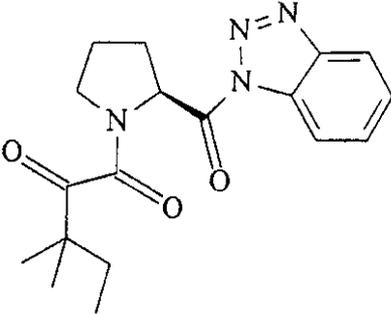
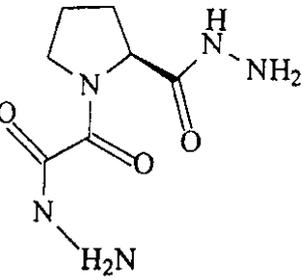
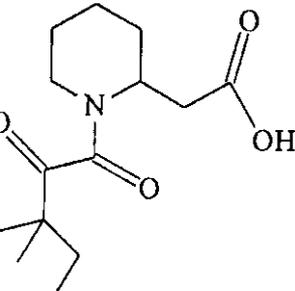
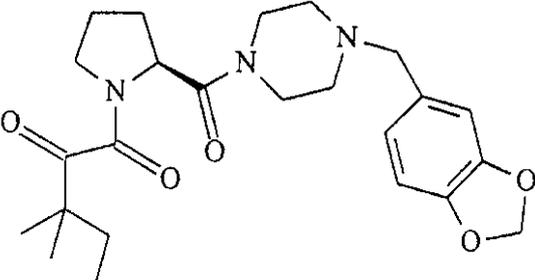
40

145



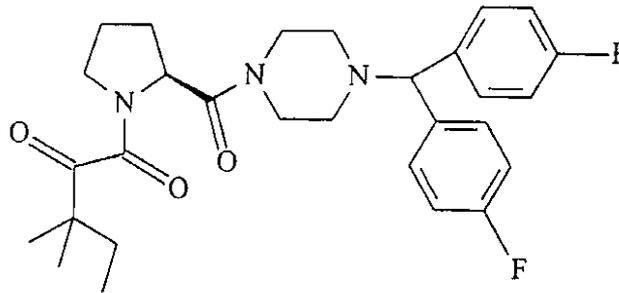
146		10
147		20
148		30
149		40

【表10】

150		10
151		
152		20
153		30
154		40

【表 1 1】

155



10

【0157】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態の例示であり、そしてそれに本発明を限定すると解釈されるべきでない。全ての高分子の分子量は、平均分子量が意図される。全ての百分率は、特に指示されない限り、最終送出系または製造処方重量パーセントに基づき、そして全ての総量は、100重量%に等しい。

【0158】

本発明の範囲内のN-複素環式化合物のカルボン酸およびアイソスターである他の化合物は、免疫抑制性、非免疫抑制性、またはそれらが、物理的に損傷を受けた神経および神経変性疾病を含めた神経学上の障害を防止および/または治療する上で；脱毛を治療し、そして毛髪成長を促進する上で；視覚障害を治療し、および/または視覚を改善する上で；および記憶損傷を治療し、および/または記憶作用を増強する上で有用でもある限り他の活性を保有し得る化合物のものである。

20

【0159】

マウスにおけるパーキンソン病のMPTPモデル

マウスにおけるドーパミン作動性神経のMPTP病巣を、パーキンソン病の動物モデルとして使用する。4週齢の雄のCD1白色マウスに、5日間、30mg/kgのMPTPを腹膜内に投与する。発明の化合物(4mg/kg)、または賦形剤を、5日間、MPTPと一緒に、並びにMPTP処置の中止に続いてさらに5日間、皮下で投与する。MPTP処置に続く18日目に、動物を犠牲にし、そして線条を切断し、そして均質化させた。抗チロシンヒドロキシラーゼIgを使用して、矢状および冠状の脳切片で免疫染色を行って、ドーパミン作動性神経の生存および回復を定量した。MPTPおよび賦形剤で処置された動物では、機能的なドーパミン作動性末端の実質的損失が、非病巣動物と比較して観察された。別のプロトコルで、試験化合物を、MPTP誘導病巣に続いてのみ投与した。したがって、動物を、5日間MPTPで処置した後、8日目に経口薬剤治療を始める前に、さらに3日経過させた。動物を、毎日1回、総計5日間、経口で投与して、発明の化合物(0.4mg/kg)で治療した。18日目に、動物を犠牲にし、そして上述のとおり分析した。

30

40

【0160】

表Vは、本発明のカルボン酸またはカルボン酸アイソスター化合物を受ける動物で、第1(同時投与)の模範でのドーパミン作動性神経の回復率を表わす。

【0161】

以下の表Vは、カルボン酸またはカルボン酸アイソスター化合物を受けている病巣のある動物が、TH染色ドーパミン作動性神経単位の際立った回復を供することを示すクラスとしてカルボン酸アイソスターの神経栄養性許容量を示す発明のカルボン酸またはカルボン酸アイソスター関連化合物の際立った神経再生効果を示す。

【0162】

50

本発明の際立った神経栄養性および毛髪成長効果をも示す、さらなる主張、または比較されるN-複素環式化合物のカルボン酸およびアイソスターは、表Vで下に示される。

【0163】

【表12】

表V-MPTP神経変性モデル

化合物	後期-MPTPのTH回復率(%) 10mg/kg p.o.
化合物26	23.2
化合物28	15.7
化合物29	34.1
化合物30	19.6
化合物35	46.5
化合物137	26.7
化合物140	10.4
化合物141	26.3
化合物143	29.2
化合物144	41.7
化合物146	40.6
化合物147	n/a
化合物148	21.4

10

20

【0164】

機能的ドーパミン作動性神経単位の指標である抗チロシンヒドロキシラーゼ免疫グロブリンを用いて脳切片で、線条体の神経支配密度百分率を定量した。賦形剤のみで予備処置し、そして治療の間、賦形剤を経口で投与した動物についての23%の線条体の神経支配密度は、正常な病巣のない線条体の組織を示す。線条体の神経支配密度は、MPTPで予備処置し、そして治療の間、賦形剤を経口で投与した動物については、5%まで減少し、MPTP誘導病巣を示す。驚くべきことに、線条体の神経支配密度は、MPTPで予備処置し、そして治療中、経口で0.4mg/kgを投与した動物について8-13%増加し、そしてそれは、MPTP誘導病巣の誘導後に実質的に神経の再生を示した。

30

【0165】

C57黒色6マウスを用いたインビボ毛髪発生試験

C57黒色6マウスを、N-複素環式カルボン酸またはカルボン酸アイソスターの毛髪活力化特性を示すために使用した。図面の図1および2に関して、およそ7週齢のC57黒色6マウスは、それらの臀部に全ての現存毛髪を除去した約2インチ×約2インチで剃られた領域を有する。下に横たわる真皮層を傷つけるか、または擦傷を引き起こさないように注意を払った。動物は、皮膚のピンク色がかった色によって示されるとおり成長期にあった。ここで図2に関して、グループ当たり4匹の動物を、20%プロピレングリコール賦形剤(図2)または賦形剤内に溶解したニューロイムノフィリンFKBPRリガンドを局所投与することによって処置した。動物に、毎48時間(5日の過程をかけて総計3回の使用)、賦形剤またはニューロイムノフィリンFKBPRリガンドを処置し、そして毛髪成長を、6週間進行させた。毛髪成長を、今回の期間中の新たな毛髪成長によって被覆され

40

50

た刈取り領域の百分率によって定量した。

【 0 1 6 6 】

図 2 では、賦形剤で処置された動物が、パッチまたは房状分岐中にほんの少量の毛髪成長を示すことが示され、3%未満の剃り込み領域が、新たな成長で包まれた。

【 0 1 6 7 】

対照的に、図 3 では、N - 複素環式カルボン酸化合物、すなわち、化合物 A (1 3 7)、化合物 B (1 3 8) および化合物 G (3 5) で 2 週間処置された動物が、劇的な毛髪成長を示し、それにより化合物の内の 2 つについては全ての動物で 2 5 % より大きい剃り込み領域を覆ったことが示される。

【 0 1 6 8 】

図 3 は、3つのN - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸アイソスターの内の1つで治療された14日後に、剃り込まれたC 5 7 黒色6マウスでの相対的毛髪成長を示す。そのマウスは、それらの後側に全ての毛髪が除去された2 x 2インチの剃り込まれた領域を有する。下に横たわる真皮層を傷つけるか、または擦傷を引き起こさないように注意を払った。ミリリットル当たり1 μモルの濃度にある化合物を、週当たり3回、マウス(グループ当たり5匹のマウス)の刈込み領域に注意深く塗布した。毛髪成長を、薬剤治療の開始の14日後に評価した。毛髪成長を評価するための相対的規格は、以下のとおりである。

【 0 1 6 9 】

0 = 成長なし、

1 = 小さな房状分岐での成長の開始、

2 = 剃り込み領域の < 2 5 % を覆う毛髪成長、

3 = 剃り込み領域の > 2 5 % で、5 0 % 以下を覆う毛髪成長、

4 = 剃り込み領域の > 5 0 % で、7 5 % 以下を覆う毛髪成長、

5 = 剃り込み領域の完全な毛髪成長。

【 0 1 7 0 】

視神経断端に続く網膜神経節細胞の生存および軸索の瀕死からの帰還の阻止

哺乳類の視神経の断端は、短期間の不全型再生を生じるが、しかし軸化神経単位の大半は死滅し、そして多くの残存する神経節細胞から得られる軸索は、視神経頭部に沿って後ろに死滅する。本実施例は、視神経断絶に続くG P I - 1 0 4 6 の神経保護効果を試験するための設計された。

【 0 1 7 1 】

成体雄Sprague Dawleyのラットにおける網膜の神経節細胞を、L G N d のフルオロ金注入によって逆に標識し、そして4日後、視神経を、眼球の5 mm 後で切断した。動物の群は、28日間、G P I - 1 0 4 6 の10 mg / kg / 日皮下または賦形剤のいずれかを受けた。全実験動物および対照を、切断の90日後に犠牲にした。

【 0 1 7 2 】

90日までに、わずか~10%のFG標識神経節細胞集団が生存したが、しかしこれらの神経単位の半分未満が、R T 9 7 ニューロフィラメントの免疫組織化学で検出されるとおり、視神経頭部の後に伸びた軸索を維持した。G P I - 1 0 4 6 処置は、25%の神経節細胞集団を節約する中程度の細胞質の神経保護を生じ、そして切断神経の近位の断端での実質的に全ての保護神経単位の軸索を保護した。これらの結果は、F K B P ニューロイムノフィリンリガンドG P I - 1 0 4 6 を用いた処置が、C N S 管に対する損傷に続く病理性過程における基本的改変を生じたことを示す。

【 0 1 7 3 】

これらの結果は、小型分子F K B P ニューロイムノフィリンリガンドG P I - 1 0 4 6 が、培養中に軸索副産物、増強末梢神経再生、および部分的求心路遮断の続くC N S 内で生じる刺激を増強することも示す。

【 0 1 7 4 】

インビボの網膜神経節細胞および視神経軸索試験

網膜の神経節細胞および視神経軸索での変性減少または予防の範囲は、視神経に対する機

10

20

30

40

50

構的損傷を刺激する手術的な視神経横切を利用して視覚消失モデルで測定された。網膜神経節細胞の神経単位の保護および視神経軸索密度における数種のニューロイムノフィリン F K B P リガンドの効果は、14日および28日のニューロイムノフィリン F K B P リガンド処置と比較して実験的に測定された。網膜神経節細胞および視神経軸索におけるニューロイムノフィリン F K B P リガンドでの処置の効果を修正した。

【0175】

手術手段

成体雄 Sprague Dawley のラット (3月齢、225 - 250グラム) を、ケタミン (87mg/kg) およびキシラジン (13mg/kg) 混合液で麻酔した。網膜の神経節細胞を、LGNd (その後4.5ミリメートル、3.5ミリメートル外側、硬膜下4.6ミリメートル) の錯体で蛍光性の逆に輸送されたマーカー、フルオロ金 (FG、生理食塩水中の0.5マイクロリットルの2.5%溶液) の両側定位注入によって予備標識した。4日後、FG標識ラットは、眼窩の4 - 6ミリメートル後の微細手術の両側の眼窩内視神経横切についての二次手術を受けた。

10

【0176】

実験動物を、群当たり6匹のラット (12の眼) の6つの実験群に分けた。1つの群は、14日間、ニューロイムノフィリン F K B P リガンド (PEGヘビクル (20パーセントのプロピレングリコール、20パーセントのエタノール、および60パーセントの生理食塩水) 中皮下、1日当たりkg当たり10ミリグラム) を受けた。第2の群は、28日間、同じニューロイムノフィリン F K B P リガンド用量を受けた。各処置群は、対応の偽手術、および賦形剤のみで対応の14または28日投与を受ける断絶対照群を示した。

20

【0177】

全ての動物を、視神経横切の90日後に犠牲にし、そしてホルマリンを心膜に灌流させた。全ての眼および視神経断端を取出した。視神経脈管構造が損傷を受けるか、またはFG標識が網膜に不在な症例は、その研究から排除した。

【0178】

網膜の神経節細胞の計数

網膜を眼から取り出し、そして全固定分析について準備した。各群について、濃厚で集約的なFG標識を示す5つの眼を、20倍の対物レンズを用いて定量分析のために選択した。デジタル画像が、中心網膜 (視神経の頭に対して直径3 - 4ミリメートル) 中の5つの視野から得た。FGで標識された大型 (> 18 μm)、中程度 (12 - 16 μm) および小型 (< 10 μm) の神経節細胞および微細膠は、症例当たり400 μm視野まで5つの400 μm、群当たり5症例で計測した。

30

【0179】

視神経の実験

近位および遠位の視神経断端を、同定し、測定し、そして30%ショ糖の生理食塩水に移した。5つの神経の近位の断端を、遮断し、そしてチャックに固定し、そして10ミクロンの断片を低温槽上で切断し、組当たり10個の内の1個の断片を保存した。眼窩の1 - 2mm後の領域を含む断片を、RT97ニューロフィラメント免疫組織化学について反応させた。視神経軸索密度の分析を、63倍の油浸漬レンズ、Dage 81カメラ、およびシンプルイメージ分析プログラム (Simple Image Analysis program) を用いて行った。RT97陽性の視神経軸索は、神経当たり200 μm視野によって3つの200 μmで計数した。神経の領域は、10倍で各症例についても測定した。

40

【0180】

ニューロイムノフィリン F K B P リガンドでの処置の14日の過程は、視神経横切の28日後に観察される網膜神経節細胞の中程度の神経保護を供した。しかし、横切後90日まで、わずか5%の神経節細胞集団は、生育可能なままであった。

【0181】

神経横切の90日後、視神経の近位の断端で残存する軸索の数は、賦形剤単独またはニュー

50

ーロイムノフィリン F K B P リガンドでの 14 日過程の処置を受ける動物の群でおよそ半分の数の生存する神経節細胞が現れた。これらの結果は、横切神経節細胞の軸索の半分以上が、視神経頭部に沿って収縮すること、そして視神経断絶後の最初の 14 日の間のニューロイムノフィリン F K B P リガンドを用いた処置が、この収縮を阻止するのに十分でないことを示す。

【 0 1 8 2 】

28 日の過程の処置の間のニューロイムノフィリン F K B P リガンドを用いたさらに長期化した処置が、網膜の神経節細胞の神経保護における中程度の増加を生じた。およそ 12 % の傷つきやすい網膜の神経節細胞集団を保護した。同様の比率 (~ 50 %) の視神経軸索密度節約も観察された。これらの結果は、横切の 28 日後までのニューロイムノフィリン F K B P リガンドでの処置の期間を延長する驚くべき結果が、網膜の神経節細胞の基本的に全体の生存集団について損傷を受けた軸索の後退を完全に阻止することを示す。

10

【 0 1 8 3 】

図 4 . G P I 1046 は、網膜虚血に続く変性に対して網膜神経節細胞を保護する網膜細胞節細胞を、それらの外側膝状帯核にフルオロ金の両側注入によって成体ラットで逆行して標識した。正常なラットの網膜での標識神経節細胞は、暗いバックグラウンドに対して白い輪郭として現れる (図 4 A) 。完全な網膜虚血は、眼内圧が動脈血圧を超えるまで各眼の網膜硝子体洞に正常な生理食塩水溶液を灌流することによって生じた。虚血エピソードの 28 日後、網膜神経節細胞の強力な変性が、フルオロ金標識した細胞の密度での非常な減少によって立証された (図 4 B) 。虚血エピソードの 1 時間前に G P I 1046 (10 mg / kg 、皮下) 、および次の 4 日間 10 mg / kg / 日での投与で、大きな比率の傷つきやすい神経節細胞集団の注目すべき保護を生じた (図 4 C) 。

20

【 0 1 8 4 】

図 5 . G P I 1046 は、網膜虚血に続く視神経軸索およびミエリンの変性を防止する同じ網膜虚血症例から得られる視神経の実験は、G P I 1046 が、虚血変性からの視神経要素の劇的な保護を生じることを示す。エボン埋設視神経切片のトルイジン青染色は、正常なラットの視神経でのミエリン鞘 (白色円形) および視神経軸索 (黒色中心) の詳細が示される。1 時間の網膜虚血エピソードの 28 日後に試験された賦形剤処置症例から得られる視神経が、視神経軸索の密度が減少されていること、および多くの変性ミエリン形態 (明るい白抜き円形) の外観によって特徴づけられる。G P I 1046 での処理は、視神経軸索の大半が変性から保護し、そして変性するミエリン形態の密度も劇的に減少した。

30

【 0 1 8 5 】

図 6 . G P I 1046 は、視神経横切の後、網膜神経節細胞の死に対して中程度の保護を供する

眼洞からの視神経 5 mm の完全横切は、網膜神経節細胞のひどい変性を生じ、それにより損傷の 90 日後に正常な神経節細胞集団の > 87 % の消失が表わされる。標識された神経節細胞当たり少量の予備のフルオロ金は、変性細胞の残骸を消化し、そしてフルオロ金標識を摂取する小型膠細胞の集団の中で賦形剤処置症例 (大型白色形態) で表わされる (図 6 A) 。14 日間の G P I 1046 での処置は、横切の 90 日後に生存した網膜神経節の密度において少量であって、際立った増加を生じないが、しかし横切の最初の 28 日間、G P I 1046 での処置は、傷つきやすい神経節細胞集団の 12 . 6 % の中程度であるが際立った保護を生じた (図 6 B) 。

40

【 0 1 8 6 】

図 7 . G P I 1046 処置期間は、横切の後、視神経軸索の変性の過程を明らかに影響を及ぼす

同じ症例から得られる視神経の近位断端での視神経軸索密度の実験は、G P I 1046 処置によって与えられるいっそう劇的な保護を表わす。断端の 90 日後、いくつかの神経節細胞軸索は、視神経内に残り (図 7 B) 、正常な集団のわずか 5 . 6 % であった。軸索の消失は、網膜神経節細胞の死と、小型の生存神経節細胞集団の ~ 70 % の網膜自身への

50

軸索の再生または「瀕死からの帰還」との両方に反映する(表1)。視神経横切後の最初の14日間GPI 1046での処置は、少ないがしかし際立った5.3%の視神経軸索の保護を生じた(図7D、表1)が、しかし、28日間の同じ用量のGPI 1046での処置は、節約した網膜神経節細胞の膨大な大半(81.4%)についての視神経軸索の保護を生じた(図7C、表1)。

【0187】

図8. GPI 1046処置は、神経節細胞体より視神経軸索で大きな影響を生じる。この要約図は、図6の神経節細胞保護から得られるデータおよび視神経軸索保護の高画質顕微鏡写真(図8AおよびB、上部パネル)を示す。GPI 1046での28日処置は、大型、および特に中程度および小型の内径の視神経軸索の密度における明らかな増加を生じた(図8CおよびD、下部パネル)。

10

【0188】

図9. 視神経横切後の28日間のGPI 1046処置は、近位の断端でのミエリン変性を防止する

ミエリン基本のタンパク質免疫組織化学は、正常な視神経でのミエリン化軸索の束(暗く標識された「島」)を標識する(図9A、上部左側)。断端の90日後、ミエリンの強力な変性は、賦形剤処置症例で、束の組織化の喪失および膨大で濃密な変性ミエリン形態によって特徴づけられることは明らかである(図9B、上部右側)。視神経断端後の最初の14日間のGPI 1046での処置は、ミエリン変性(図9C、下部左パネル)のパターンを変えず、そしてミエリン密度において不明瞭な1.6%の定量的回復を生じた(表1)。視神経横切後の最初の28日を通してのGPI 1046処置過程を延長することで、視神経の近位の断端でのミエリン基本のタンパク質についての束染色パターンの劇的な保護を生じ、そして変性ミエリン形態(図9D、下部右側パネル)の密度を減少させ、それにより、ミエリン密度の70%の回復が示された(表1)。

20

【0189】

図10. FKBP-12免疫組織化学は、オリゴ樹状神経膠(繊維状突起を有する大きな暗い細胞)、視神経線維の束の間に配置されるミエリンを産生する細胞、およびさらにいくつかの視神経軸索を標識する。

【0190】

図11. 視神経横切後の28日間のGPI 1046処置は、遠位の断端でのミエリン変性を防止する

30

視神経の完全な横切は、遠位のセグメント(神経節細胞体から切断された軸索断片)の変性、およびそれらのミエリン鞘の変性に至る。横切の90日後(図11B)、ミエリン基本のタンパク質の免疫組織化学は、束組織(正常な視神経に存在する、図11A)のほぼ総体的な消失、および膨大な密集した変性ミエリン形態の存在を表わす。定量では、横切遠位の断端の断面領域が、31%まで収縮し、そしておよそ1/2のそのミエリンを消失することが表わされる(表1)。横切後の最初の14日間のGPI 1046での処置は、遠位の断端の収縮に対して保護しなかったが、しかし変性ミエリン形態の密度が、高いままであるにもかかわらず、ミエリンの密度をわずかに増加した(図11C、表1)。最初の28日を通してのGPI 1046処置は、ミエリン標識の束のパターンの劇的な保護を生じ、変性ミエリン形態の密度を減少させ、切断神経の遠位の断端の断面の収縮を予防し、そして正常レベルの~99%でミエリンレベルを維持した(図11D、表1)。

40

【0191】

図12. ストレプトゾトシンで誘導された糖尿病の発生の8週後に始まるGPI 1046処置での28日処置は、内および外網膜での新生血管形成の範囲を減少させ、そして内核層(INL)および神経節細胞層(GCL)にある神経単位を変性から保護した。クレシル紫で染色した正接の網膜切片標本のネガ像は、3つの毛様体層中の細胞質を表わす(図12A)。賦形剤のみを投与されたストレプトゾトシン処置動物の網膜(図12B)は、ONLおよびINLからの細胞の消失、外側網状層(ONLおよびINLの間の暗い領域)の厚みが減少したこと、およびINL、OPL、ONLおよび光受容体層(PR

50

、ONL上の灰色のあいまいな領域)での網膜血管(大きな黒い円形の輪郭)のサイズおよび密度における劇的な増加を示した。GPI 1046処置は、PR、ONL、OPLおよびINLでの新生血管形成を減少させた(すなわち、血管の増殖を防止した)。GPI 1046は、ONLでの神経単位の損失に対する保護をするように思われなかったが、ストレプトゾトシン/賦形剤で処置した対照と比べてINLおよびGCLの両方での神経単位の損失を減少させるようであった。

【0192】

視神経横切に続く変性からの網膜神経節細胞軸索の保護

視神経横切に続く変性から網膜神経節細胞軸索を保護する上で様々なイムノフィリンリガンドのシリーズから得られる個々の化合物の効力は、表VIに規定される。

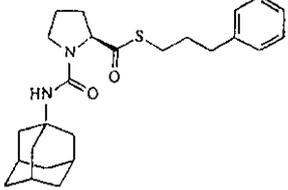
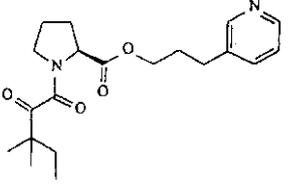
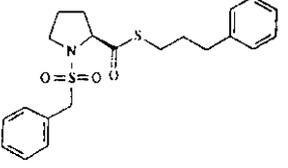
10

【0193】

【表13】

表 V I

視神経横切に続く変性から網膜神経節細胞軸索を保護する上で様々なイムノフィリンリガンドのシリーズから得られる個々の化合物の効力

化合物	構造	コメント	ON横切の 14日後の RT97 +RG C軸 索密度 (救済ON 軸索 含有率)
B		尿素のアダマンチル チオエステル K i ロ タ マ ー ゼ = 149 nM クリアランス = ? μ l / 分	100% ±5.2% SEM
A (GPI 1046)		エステル K i ロ タ マ ー ゼ = 7.5 nM クリアランス = 63.8 μ l / 分	60.5% ±3.9% SEM
C		スルホンアミド K i ロ タ マ ー ゼ = 107 nM クリアランス = 31.1 μ l / 分	60.4% ±3.1% SEM

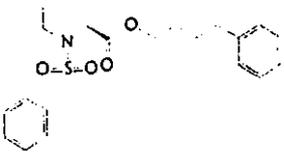
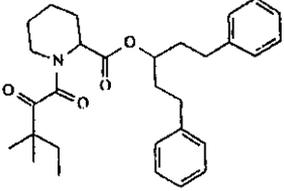
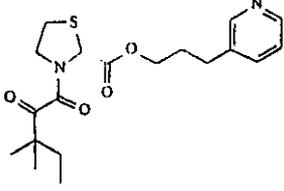
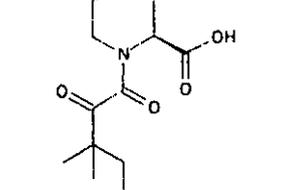
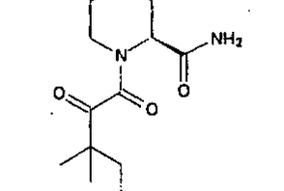
【表 14】

10

20

30

40

D		<p>ピペコリン酸 スルホンアミド K i ロタマーゼ = ? nM クリアランス = ? μ l / 分</p>	<p>58.4% ±6.4% SEM</p>
E		<p>ピペコリン酸の エステル K i ロタマーゼ = 20 nM クリアランス = 41.8 μ l / 分</p>	<p>56.6% ±9.4% SEM</p>
F		<p>プロリン複素環 K i ロタマーゼ = 272 nM クリアランス = ? μ l / 分</p>	<p>55.1% ±5.9% SEM</p>
G		<p>ピペコリン酸 ジメチルケトン K i ロタマーゼ > 10,000 nM クリアランス = ? μ l / 分</p>	<p>34.0% ±4.8% SEM</p>
H		<p>ピペコリン酸 ジメチルアミド K i ロタマーゼ = ? nM クリアランス = ? μ l / 分</p>	<p>30.3% ±8.0% SEM</p>

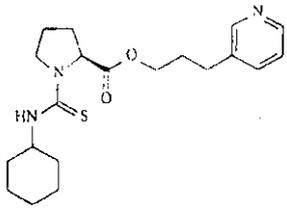
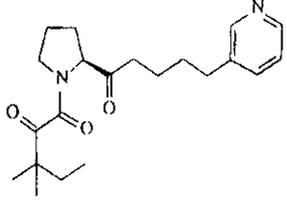
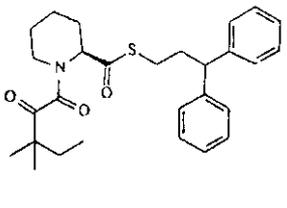
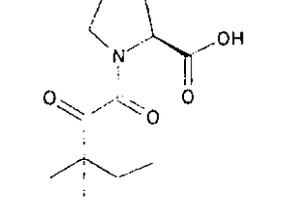
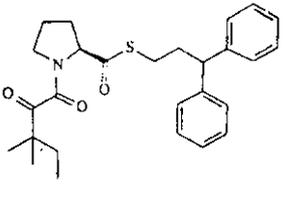
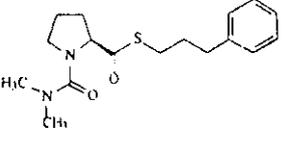
【表 15】

10

20

30

40

I		チオウレアの エステル K i ロ タ マ ー ゼ = 1 3 1 n M ク リ ア ラ ン ス = 8 . 0 μ l / 分	23.8% ±5.3% SEM
J		G P I 1 0 4 6 の ケ ト ン 類 似 体 K i ロ タ マ ー ゼ = 2 1 0 n M ク リ ア ラ ン ス = 1 . 5 μ l / 分	15.8% ±4.8% SEM
K		ピ ペ コ リ ン 酸 チ オ エ ス テ ル K i ロ タ マ ー ゼ = 8 6 n M ク リ ア ラ ン ス = 4 . 5 μ l / 分	13.0% ±4.2% SEM
L		プ ロ リ ル 酸 K i ロ タ マ ー ゼ > 7 7 4 3 n M ク リ ア ラ ン ス = 5 . 2 μ l / 分	7.8% ±3.0% SEM
M		チ オ エ ス テ ル K i ロ タ マ ー ゼ = 7 n M ク リ ア ラ ン ス = 1 2 . 5 μ l / 分	-6.3% ±3.9% SEM
N		K i ロ タ マ ー ゼ = 7 2 2 n M ク リ ア ラ ン ス = 2 1 . 9 μ l / 分	ND

【 0 1 9 4 】

モーリス水迷路 / 加齢および記憶試験

老齢げっ歯類は、修飾 T - 迷路での二者選択の空間の区別、円形プラットホーム手法にお

10

20

30

40

50

ける空間の区別、能動的回避、放射状迷路手法、および水槽における空間の誘導を含めた様々の行動手段における行動に際立った個別の差異を示す。

【0195】

これらの手法の全てにおいて、加齢のラットまたはマウスの比率は、膨大な大半の若い対照動物と同様に働く一方で、他の動物は、若い動物に比べて記憶機能における重症の損傷を示す。例えば、Fischerおよび同僚らは、空間誘導に明らかな損傷を示すラットの比率が年齢にしたがって増加し、若い対照に対してモーリス水迷路手法の空間取得における損傷を示す全ての12月齢の8%、18月齢の45%、24月齢の53%、および全ての30月齢のラットの90%で増加することを示した(Fischerら、1991b)。

10

【0196】

特に、加齢の間のげっ歯類の空間学習および記憶減退は、多くの研究者らによってヒト老人性痴呆の魅力的な相関関係のある動物モデルとして受け入れられてきた。海馬におけるコリン作動性機能は、げっ歯類における空間学習の構成要素として集約的に研究され、そして減少する海馬のコリン作動性機能は、学習および記憶損傷の発達と平行して注目された。さらに、ドーパミン作動性およびノルアドレナリン作動性、セロトニン作動性およびグルタミン酸システムのような他の神経伝達物質系は、空間学習に寄与し、そして加齢で減少することが示された。

【0197】

さらに、海馬の長期潜伏(LTP)誘導、シータ周波数における減少、海馬場所単位の実験依存性形成性の消失、および海馬タンパク質キナーゼCにおける減少の加齢関係の欠損についての報告は、単独の隠れた病理学が、げっ歯類において年齢関連の行動的損傷の原因として確認し得るのではないという概念で貫かれている。しかし、老齢のげっ歯類における記憶機能を改善するために行われた種々の実験的治療のアプローチ法は、コリン作動性仮説にある程度傾く傾向にあった。

20

【0198】

モーリス水迷路は、実験動物における空間的記憶形成および維持を評価するのに広く使用される。試験は、水槽に隠された回避プラットフォームを配置するために、空間的視覚形成を利用する動物の能力による。水槽自体が、出来る限り特定の視覚特性を欠いており、したがって、それは、常に形状では円形であり、側面は、平滑を保ち、そして均質で単調な色であり、そして水は、毒性のない水彩色素または乳状分散で不透明にされていることが重要である。これは、動物が、遠方の視覚的刺激の使用によってのみ、または実験者によって特に供される迷路内の刺激を使用することによって、誘導することを確実にするものである。

30

【0199】

槽は、その動物を活発に泳がせるレベルまで満たされている。正常のマウスおよびラットは、試験の水泳部分に酷く嫌って反応し、そしてそれからその動物が、加熱した休息ケージに取除かれる回避プラットフォームに登り、そして留まる。

【0200】

プラットフォームが見ることができる(すなわち、表面より上)場合、槽に置かれた動物は、プラットフォームに戻り、それに登ることをすばやく学習する。見えるプラットフォームを有する試験は、実験動物が盲目でないことも確認し、そしてその作業を行うのに十分な動機および体力を示し、そしてそれは、老齢のげっ歯類に関する実験で重要であり得る。プラットフォームが見えない(すなわち、表面の直ぐ下に隠れている)場合、正常な動物は、試験槽中での方向について試験室での遠方の視覚的刺激を使用することを学習し、そして槽に置かれたときに、プラットフォームのおよその位置にすばやく戻り、プラットフォームが発見されるまでその領域で円を描く。

40

【0201】

動物の経路、速度、水泳時間を、後にコンピュータ分析のために天井のカメラで後を追う。いくつかの成功した試験の過程の間に、したがって、空間の学習は、見えないプラット

50

ホームに回避するまで槽内での配置から泳いだ距離、または経過時間の一片として定義され得る。

【0202】

その試験は、空間の記憶：a) 1つの視覚的刺激を直接的に回避プラットホームに繋げる動物の能力が、皮質の機能に左右される（すなわち、ボールが回避プラットホームを越えて吊るされ、そして動物は、この刺激に従って、プラットホームを見つけることを学習する）、刺激された作業の獲得；b) 遠方の視覚的刺激の組合せに基づいて隠された回避プラットホームの配置を学習する動物の能力が、海馬の機能に依存する（すなわち、動物が、戸および天井ランプで紙製櫓のディスプレイを視覚的に整列することによって槽でにその位置を三角測量することを学習する）、空間的作業の獲得；c) 皮質機能で優先的に依存する（すなわち、動物は、数週間中プラットホームの空間的配置を記憶しなければならない）首尾よく獲得した空間の作業の保留時間；d) 動物が、新たな空間的なプラットホームの配置を再獲得しなければならない（すなわち、プラットホームを、水泳試験の間に新たな位置に動かし、そして動物が、その先の研究攻略法を放棄し、そして新たな方法を獲得しなければならない）、海馬依存性の逆行作業の内のいくつかの態様を評価するのに適合し得る。

10

【0203】

モーリス水迷路手段のこれらの異なる修飾は、同じ組の実験動物に次から次へと使用し、そしてそれらの空間的記憶性能および正常な加齢に伴うその低下の完全な特徴付けとして付与され得る。さらに、このような一連の連続記憶試験は、空間的記憶の獲得および保持に関連する特定の脳システムの機能的無欠性についてある点で解明する（例えば、海馬のコリン作動性病巣を有するラットは、数週間前に獲得したプラットホームの位置を記憶し得るが、プラットホームが移動された後に古いプラットホームの位置を保存する）。

20

【0204】

老齢のげっ歯類での空間的学習および記憶における長期GPI-1046投与の効果
本実施例は、老齢のげっ歯類での空間的学習および記憶における全身に利用できるFKBP-リガンドGPI-1046を用いた長期的処置の効果を示す。

【0205】

その手段は、3-4日間、4回試行/日の見えるプラットホーム訓練段階行う、よく知られた従来のモーリス水迷路に慣れた3月齢（若い）および18-19月齢の雄のC57BL/6N-Nia（老齢）マウスを用いることを必要とした。連続の空間獲得試験は、以下のとおりに行われた。全てのマウスに、5日間、4回試行/日（ブロック）を付与した。最大水泳時間は、90秒であった。老齢のマウスは、ブロック4または5の獲得段階の間のそれらの行動が、「若い」マウスの平均の上の $> 1 \text{ S.D.}$ である場合「損傷を受けた老齢」に、そしてそれらの行動が、「若い」マウスの平均の上の $< 0.5 \text{ S.D.}$ である場合「損傷を受けていない老齢」に割当てられた。その後、老齢の群は、実質的に類似の「GPI-1046」および「賦形剤」群に分けられた。

30

【0206】

10mg/kgのGPI-1046を用いた毎日の処置は、獲得訓練の終わりの3日後に開始され、そして保持試験中継続した。保持試験は、獲得段階と同じ方法を用いた投与の3週後に始まった。浮距離（cm）は、分析における因子としてグループおよびブロック（1-5）を含み、反復測定としてブロックを処理する $7 \times 5 \text{ ANOVA}$ で分析された。

40

【0207】

結果は、計画の対照が、獲得段階の終わりに「若い」および「損傷を受けた老齢-賦形剤」および「GPI-1046」処置群の間に有為の差異があることを表わすということを示した。それぞれ $F_{1,58} = 26.75$ 、 $P = 0.0001$ 、および $F_{1,58} = 17.70$ 、 $P = 0.0001$ である。一方、2つの「損傷を受けた老齢」群の間に有為な差異はなく、 $F_{1,58} = 0.67$ 、 $P = 0.42$ であった。しかし、保持試験の間に、「損傷を受けた老齢-賦形剤」処置動物は、「損傷を受けた老齢-GPI-1046」および「

50

若い」動物より明らかに乏しくしか行動せず、それぞれ、 $F_{1.69} = 8.11$ 、 $P = 0.006$ 、および $F_{1.69} = 25.45$ 、 $P = 0.0001$ であった。保持段階の間に「若い」および「損傷を受けた老齢 - GPI - 1046」処置群の間に、もはやなんら実質的に有為な差異はなく、 $F_{1.69} = 3.09$ 、 $P = 0.008$ であった。要約すると、GPI - 1046を用いた全身処置は、年齢関連の空間的記憶の損傷を伴うマウスの空間的記憶性能を明らかに増強した。

【0208】

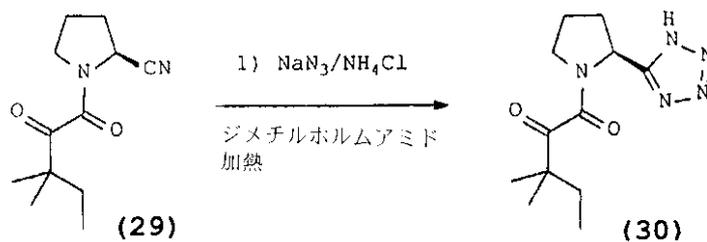
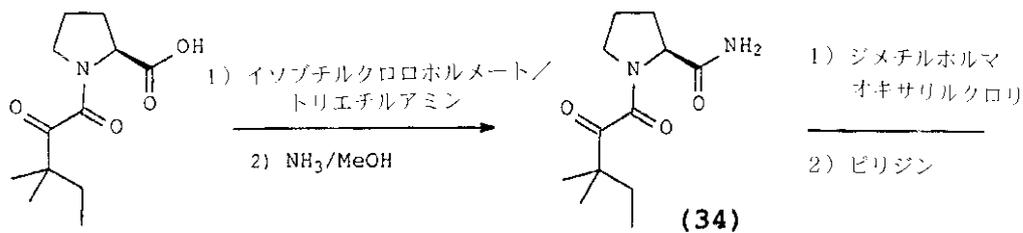
実施例

本発明の化合物は、樹立された化学的形質転換を利用する種々の合成配列によって、製造され得る。実施例1から4の化合物の経路は、模式図Iに記述される。N-グリオキシピロリン誘導体は、模式図Iに示されるとおり、L-プロリンメチルエステルを、メチル塩化オキサリルと反応させることによって製造され得る。生じるオキサメートを、種々の炭素求核基と反応させて、本発明に使用される化合物を得ることができる。

【0209】

【化26】

模式図I



実施例1

(2S) - 1 - (3, 3 - ジメチル - 1, 2 - ジオキソペンチル) - 2 - ピロリジンカルボキシレートの合成 (化合物137)

a. (2S) - 1 - (1, 2 - ジオキソ - 2 - メトキシエチル) - 2 - ピロリジンカルボキシレートの合成

乾燥塩化メチレン中のL-プロリンメチルエステル塩化塩(3.08g; 18.60ミリモル)の溶液を、0 に冷却し、そしてトリエチルアミン(3.92g; 38.74ミリモル; 2.1当量)で処理した。15分間、窒素雰囲気下で形成したスラリーを攪拌した後、塩化メチレン(45mL)中のメチル塩化オキサリル(3.20g; 26.12ミリモル)の溶液を滴下した。生じた混合液を、1.5時間、0 で攪拌した。濾過して固形物を除去した後、有機層を、水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、そして濃縮した。粗残渣を、ヘキサン中の50%の酢酸エチルで溶出させながらシリカゲルカラムで精製して、3.52g(88%)の生成物を、赤味をおびた油状物として得た。シス-トランスのアミドロタマーの混合物; 付与したトランスロタマーについてのデータ。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.93(d m, 2H); 2.17(m, 2H); 3.62(m, 2H); 3.71(s, 3H); 3.79, 3.84(s, 3H総計); 4.86(dd, 1H, $J = 8.4, 3.3$)。

10

20

30

40

50

【0210】

b. メチル(2S)-1-(1,2-ジオキソ-3,3-ジメチルペンチル)-2-ピロリジンカルボキシレートの合成

30 mLのテトラヒドロフラン(THF)中のメチル(2S)-1-(1,2-ジオキソ-2-メトキシエチル)-2-ピロリジンカルボキシレート(2.35 g; 10.90ミリモル)の溶液を、-78 に冷却し、そしてTHF中の塩化1,1-ジメチルプロピルマグネシウムの1.0 M溶液14.2 mLで処理した。3時間、-78 で、生じた均質混合液を攪拌した後、混合液を、飽和塩化アンモニウム(100 mL)に注ぎ、そして酢酸エチルに抽出させた。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、そして濃縮し、そして溶媒を除去して得られた粗材料を、ヘキサン中の25%の酢酸エチルで溶出させながらシリカゲルカラムで精製して、2.10 g(75%)のオキサメートを、無色の油状物として得た。¹H NMR(CDC1₃): 0.88(t, 3H); 1.22, 1.26(s, 各3H); 1.75(dm, 2H); 1.87-2.10(m, 3H); 2.23(m, 1H); 3.54(m, 2H); 3.76(s, 3H); 4.52(dm, 1H, J = 8.4, 3.4)。

10

【0211】

c. (2S)-1-(1,2-ジオキソ-3,3-ジメチルペンチル)-2-ピロリジンカルボン酸(化合物137)の合成

メチル(2S)-1-(1,2-ジオキソ-3,3-ジメチルペンチル)-2-ピロリジンカルボキシレート(2.10 g; 8.23ミリモル)、1N LiOH(15 mL)、およびメタノール(50 mL)の混合液を、30分間0 で、そして一夜室温で攪拌した。混合液を、1NのHClでpH1に酸性化し、水で希釈し、そして100 mLの塩化メチレンに抽出させた。有機抽出物をブラインで洗浄し、そして濃縮して、1.73 g(87%)のスノーホワイトの固形物を得たが、それは、さらに精製を必要としなかった。¹H NMR(CDC1₃): 0.87(t, 3H); 1.22, 1.25(s, 各3H); 1.77(dm, 2H); 2.02(m, 2H); 2.17(m, 1H); 2.25(m, 1H); 3.53(dd, 2H, J = 10.4, 7.3); 4.55(dd, 1H, J = 8.6, 4.1)。

20

【0212】

架橋環を含む発明の化合物は、N-複素環式環構造を含む基質を、架橋環構造を含む匹敵する基質に置換することによって、上記合成模式図を用いて合成され得る。

30

【0213】

実施例2

(2S)-1-(1,2-ジオキソ-3,3-ジメチルペンチル)-2-ピロリジンカルボキサミドの合成(化合物34)

本実施例は、以下のとおり模式図IIの工程によって製造された。

イソブチルクロロホルメート(20ミリモル、2.7 mL)を、攪拌しながら-10 で、50 mL塩化メチレン中に(2S)-1-(1,2-ジオキソ-3,3-ジメチルペンチル)-2-ピロリジンカルボン酸(4.89 g; 20ミリモル)(実施例1から)を含む溶液に添加した。5分後、アンモニアを、滴加した(20ミリモル、10 mLの2 Mエチルアルコール溶液)。反応液を、-10 で30分間攪拌した後、室温まで加温した。混合液を、水で希釈し、そして200 mL塩化メチレンに抽出させた。有機層を、濃縮して、そしてさらにシリカゲルで精製して、4.0 gの生成物を白色固形物として得た(収量81.8%)。¹H NMR(CDC1₃): 0.91(t, 3H, J = 7.5); 1.28(s, 6H, 各々); 1.63-1.84(m, 2H); 1.95-2.22(m, 3H); 2.46(m, 1H); 3.55-3.67(m, 2H); 4.67(t, 1H, J = 7.8); 5.51-5.53(br, 1H, NH); 6.80(br, 1H, NH)。

40

【0214】

実施例3

50

(2S)-1-(1,2-ジオキソ-3,3-ジメチルペンチル)-2-ピロリジンカルボニトリルの合成 (化合物29)

本実施例は、以下のとおり模式図IIIの工程によって製造された。

0 で10 mLアセトニトリル中に0.465 mLのDMF (6ミリモル)を含む溶液に、0.48 mL (5.5ミリモル)の塩化オキサリルを添加した。白色沈殿物がすぐに形成し、そして気体発生を伴った。完了した時、2.5 mLアセトニトリル中の1.2 g (5ミリモル)の(2S)-1-(1,2-ジオキソ-3,3-ジメチルペンチル)-2-ピロリジンカルボキサミド (実施例2から)の溶液を添加した。混合液が均質になったとき、0.9 mL (11ミリモル)ピリジンを添加した。5分後、混合液を水で希釈し、そして200 mL酢酸エチルに抽出させた。有機層を、濃縮して、そしてさらにシリカゲルで精製して、0.8 gの生成物を白色固形物として得た (収量72%)。¹H NMR (CDCl₃): 0.87 (t, 3H, J = 7.5); 1.22 (s, 3H); 1.24 (s, 3H); 1.80 (m, 2H); 2.03 - 2.23 (m, 4H); 3.55 (m, 2H); 4.73 (m, 1H)。

10

【0215】

実施例4

(2S)-1-(1,2-ジオキソ-3,3-ジメチルペンチル)-2-ピロリジンテトラゾールの合成 (化合物30)

本実施例は、以下のとおり模式図IVの工程によって製造された。

3 mLのDMF中の(2S)-1-(1,2-ジオキソ-3,3-ジメチルペンチル)-2-ピロリジンカルボニトリル (222 mg; 1ミリモル) (実施例3から)、NaN₃ (81 mg, 1.3ミリモル)およびNH₄Cl (70 mg, 1.3ミリモル)の混合液を、16時間、130 で攪拌した。混合液を濃縮し、そしてシリカゲルによって精製して、200 mgの生成物を、白色固形物として得た (収量75.5%)。¹H NMR (CDCl₃): 0.88 (t, 3H, J = 7.5); 1.22 (s, 6H); 1.68 (m, 2H); 2.05 - 2.36 (m, 3H); 2.85 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 5.40 (m, 1H)。

20

【0216】

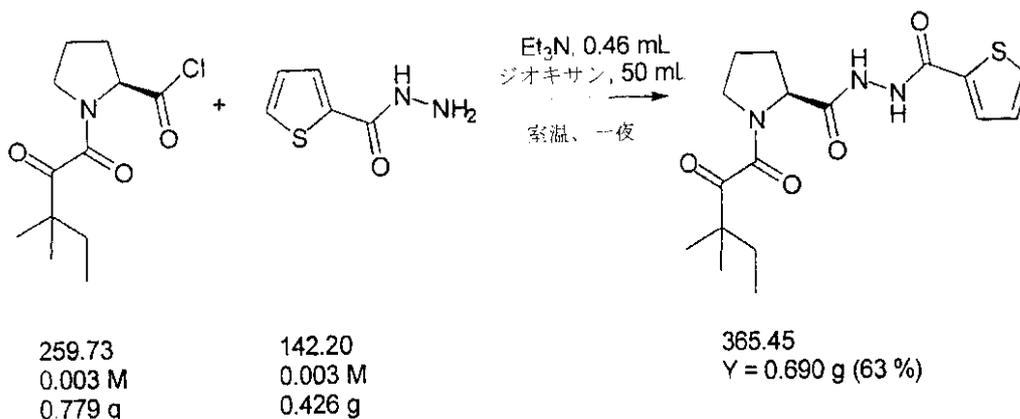
実施例5

[1-(3,3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)ピロリジン-2-イル]-N-(2-チエニルカルボニルアミノ)-ホルムアミド; 分子式: C₁₇H₂₃N₃O₄S; 分子量: 365.45 (化合物140)

30

本実施例は、以下のとおり模式図Vの工程によって製造された。

【化27】



40

ジオキサソ (40 mL) 中のチオフェンカルボニルヒドラジン (0.426 g, 3ミリモ

50

ル)およびトリエチルアミン(0.460 mL、3.3ミリモル)の溶液に、5 - 7分以内に、室温で、攪拌しながら、ジオキサン(10 mL)中の酸塩化物(0.779 g、3ミリモル)の溶液を滴加した(トリエチルアミン塩化塩の即時沈殿が、数滴を加えるやいなや観察された)。添加が完了した後、全体を、室温で、一夜攪拌した。形成された懸濁液を、氷水(100 g)に注ぎ、そして15分間、攪拌した。ジクロロメタン(50 mL)を添加し、そして反応産物を、有機層に抽出した(分離漏斗)した。これを、分離し、 Na_2SO_4 (無水)で乾燥させ、濾過し、そして有機溶媒を、真空で蒸散させた。得られた油状固形物(0.690 g、63%)を、カラムクロマトグラフィ(シリカゲル、溶出剤 - EtOAc : ヘキサン、2 : 1)にかけた。 R_f 約0.35を示す分画を収集した。溶媒の蒸散で、融点72 - 74 を示す0.130 gの白色微細結晶を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz) : d 9.51 (広範な s、1 H) ; 9.31 (広範な s、1 H) ; 9.31 (広範な s、1 H) ; 7.66 - 7.63 (m、1 H) ; 7.50 - 7.46 (m、1 H) ; 7.02 - 6.98 (m、1 H) ; 4.68 - 4.63 (m、1 H) ; 3.53 - 3.48 (m、2 H) ; 2.33 - 1.60 (m、6 H) ; 1.26 (s、3 H) ; 1.21 (s、3 H) ; 0.86 (t、 $J = 7.5$ 、3 H)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ と計算した : C、55.87 ; H、6.34 ; N、11.50 ; S、8.77。実測値 : C、55.79 ; H、6.57 ; N、11.20 ; S、8.52。

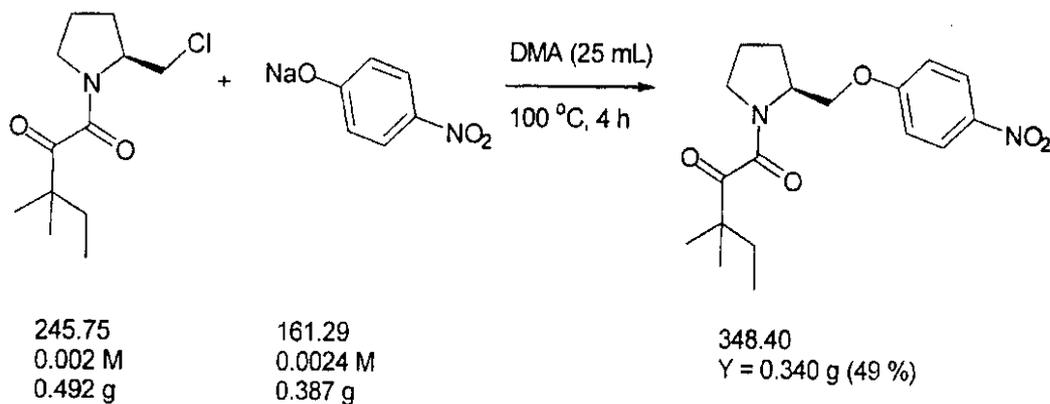
【0217】

実施例 6

3,3 - ジメチル - 1 - { 2 - [(4 - ニトロフェノキシ) メチル] ピロリジニル } ペンタン - 1, 2 - ジオン ; 分子式 : $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$; 分子量 : 348.40 (化合物 141)

本実施例は、以下のとおり模式図 V I の工程によって製造される。

【化 28】



DMA (25 mL) 中のナトリウム 4 - ニトロフェノレート (0.387 g、2.4ミリモル ; 還流エタノール中で NaOH と 4 - ニトロフェノール から製造した) と塩化物 (0.492 g、2ミリモル) の溶液を加熱し、そして4時間攪拌した。混合液を、氷水(100 g)に注ぎ、そして有機産物を、ジクロロメタン(2 x 50 mL)によって抽出した。有機層を分離し、水(6 x 30 mL)で集約的に洗浄し、分離し、 Na_2SO_4 (無水)で乾燥させ、濾過し、そして有機溶媒を、真空で蒸散させた。得られた茶色の油状物(0.340 g、49%)を、カラムクロマトグラフィ(シリカゲル、溶出剤 - EtOAc : ヘキサン、1 : 1)に2回かけた。 R_f 約0.45を示す分画を収集した。溶媒の蒸散で、0.145 gの黄色油状物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz) : d 8.19 (d、 $J = 7.1$ 、2 H) ; 7.03 - 6.92 (m、2 H) ; 4.51 - 4.42 (m、1 H) ; 4.35 - 4.22 (m、2 H) ; 3.50 - 3.42 (m、2 H) ; 2.18 - 1.64 (m、6 H) ; 1.20 (s、3 H) ; 1.19 (s、3 H) ; 0.86 (t、 $J = 7.5$ 、3 H)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ と計算した : C、62.05 ;

H、6.94；N、8.04。実測値：C、61.91；H、7.02；N、7.80。

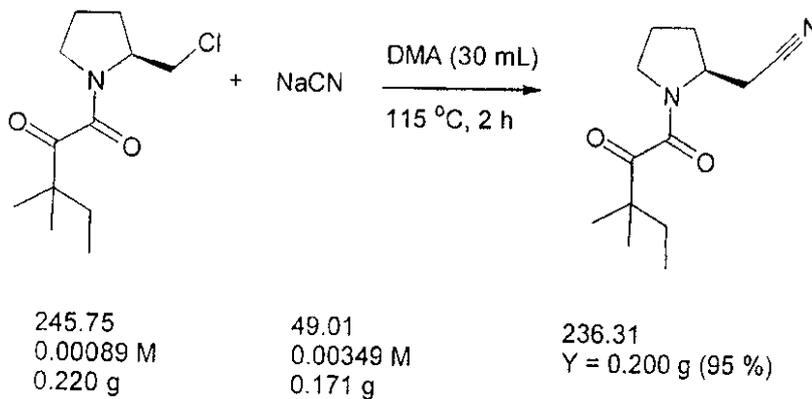
【0218】

実施例7

2-[1-(3,3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)ピロリジン-2-イル]エタンニトリル；分子式： $C_{13}H_{20}N_2O_2$ ；分子量：236.31（化合物28）

本実施例は、以下のとおり模式図VIIの工程によって製造される。

【化29】



DMA (30 mL) 中の塩化物 (0.220 g、0.89 ミリモル) とシアン化ナトリウム (0.171 g、3.49 ミリモル) の混合液を、115 に加熱しながら攪拌した。室温まで冷却した後、水 (50 mL) をその混合液に添加し、そして全てを、30 分間攪拌した。ジエチルエーテル (50 mL) を添加し、そして有機産物を、有機層に抽出させ (分離漏斗)、それを分離し、そして $MgSO_4$ (無水) で乾燥させた。溶媒の蒸散で、明るい黄色の油状物を得て、そしてそれは、さらに、DMA (NMR) を含んだ。ジクロロメタン (50 mL) と水 (30 mL) の混合液を用いて、抽出を繰返した。有機層の分離、 Na_2SO_4 (無水) での乾燥、溶媒の蒸散、および真空ライン (5 mmHg、2 日) での生成物の吸上げで、白色固形物を得て、そしてそれを、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、溶出剤 - EtOAc : ヘキサン、1 : 2) にかけた。 R_f 約 0.65 を示す分画を収集した。溶媒の蒸散で、融点 91 - 93 を示す 0.115 g の白色蠟状固形物を得た。 1H NMR ($CDCl_3$ 、400 MHz) : δ 4.21 (dd、 $J = 3.6$ 、 11.6 Hz、1H) ; 3.77 - 3.63 (m、2H) ; 3.58 - 3.41 (m、2H) ; 2.13 - 2.03 (m、2H) ; 1.95 - 1.78 (m、1H) ; 1.74 - 1.66 (m、1H) ; 1.53 - 1.41 (m、2H) ; 1.46 および 1.14 (2つの s、3 + 3H) ; 0.90 (t、 $J = 7.5$ Hz、3H)。 $C_{13}H_{20}N_2O_2$ と計算した：C、66.07；H、8.53；N、11.85。実測値：C、66.24；H、8.51；N、11.93。

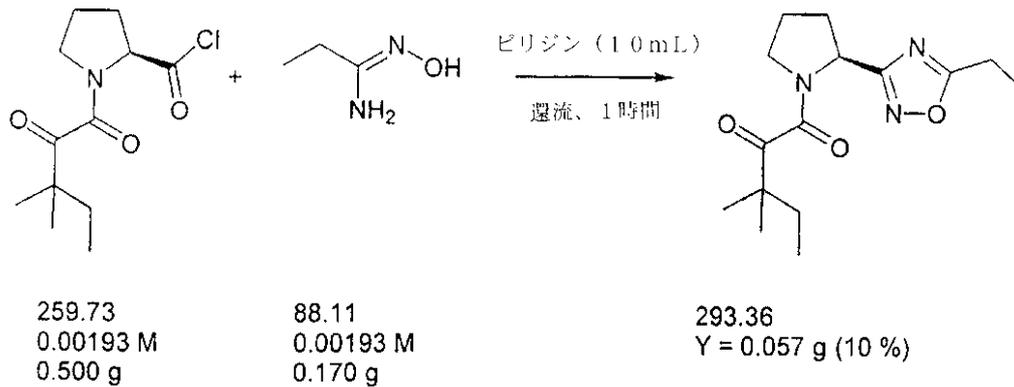
【0219】

実施例8

1-[2-(3-エチル(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル))ピロリジニル]-3,3-ジメチルペンタン-1,2-ジオン；分子式： $C_{15}H_{23}N_3O_3$ ；分子量：293.36（化合物142）

本実施例は、以下のとおり模式図VIIの工程によって製造される。

【化30】



10

乾燥ピリジン中のアミドキシム (0.170 g、1.93 ミリモル) の攪拌懸濁液に、室温で、窒素下で酸塩化物 (0.500 g、1.93 ミリモル) を添加した。全てを、還流させ、攪拌および還流を、1 時間継続した。茶色味を帯びた溶液を、室温まで冷却し、水 (30 mL) で希釈し、そして EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合せた有機層を、水 (50 mL)、HCl (水中で 1 N、150 mL) で洗浄し、分離し、そして MgSO₄ で乾燥させた。真空中での溶媒の濾過および蒸散で、黄色味を帯びた油状物を得た。それを、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、溶出剤 - EtOAc : ヘキサン、1 : 1) により精製して、透明な油状物 (0.057 g、10 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) : 5.31 (d、1 H) ; 3.62 - 3.65 (m、2 H) ; 2.71 - 2.76 (m、2 H) ; 2.06 - 2.15 (m、4 H) ; 1.64 - 1.85 (m、2 H) ; 1.32 (t、J = 7.2 Hz、3 H) ; 1.24 (s、3 H) ; 1.22 (s、3 H) ; 0.88 (t、J = 7.5 Hz、3 H)。C₁₅H₂₃N₃O₃ と計算した : C、61.41 ; H、7.90 ; N、14.32。実測値 : C、61.22 ; H、7.87 ; N、13.76。

20

【0220】

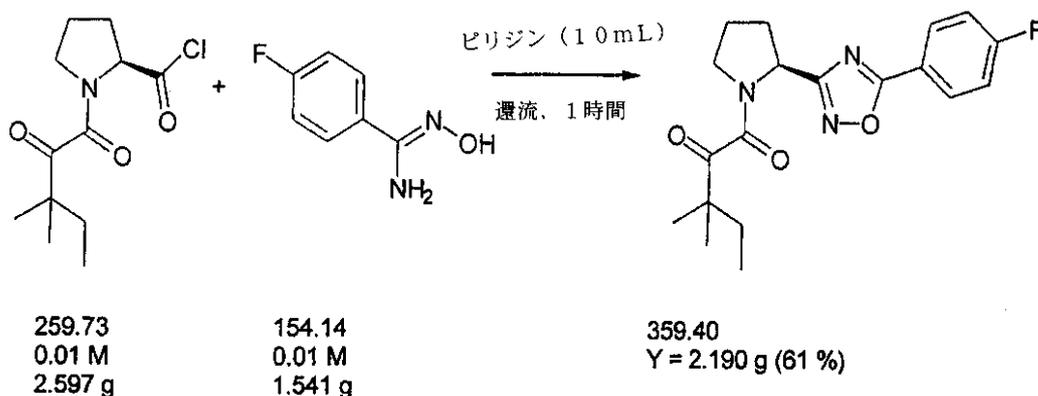
実施例 9

1 - { 2 - [3 - (4 - フルオロフェニル) (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)] ピロリジニル } - 3 , 3 - ジメチルペンタン - 1 , 2 - ジオン ;

分子式 : C₁₉H₂₂FN₃O₃ ; 分子量 : 359.40 (化合物 143)

本実施例は、以下のとおり模式図 IX の工程によって製造される。

【化 31】



40

手段は、先の場合に使用されたものと同じである。粗生成物を、黄色油状物 (2.190

50

g、61%)として単離し、そしてカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、溶出剤 - EtOAc : ヘキサン、1 : 1)により精製した。R_f約0.65を示す分画を収集した。溶媒の蒸散で、1.150gの明るい黄色油状物を得た。¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) : 8.08 - 8.04 (m、2H) ; 7.19 - 7.14 (m、2H) ; 5.56 - 5.51および5.42 - 5.37 (2m - 2ロタマー、1H) ; 3.91 - 3.84および3.75 - 3.65 (2m - 2ロタマー、2H) ; 2.50 - 2.05 (m、4H) ; 1.85 - 1.60 (m、2H) ; 1.27、1.24、1.19、および1.09 (4s - 2ロタマー、3H) ; 0.88 (t、J = 7.5、3H)。C₁₉H₂₂FN₃O₃と計算した : C : 63.50 ; H : 6.17 ; N : 11.69。実測値 : C : 63.58 ; H : 6.16 ; N : 11.70。

10

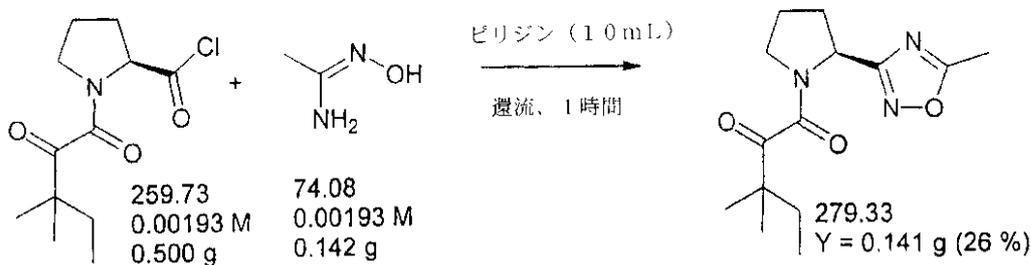
【0221】

実施例10

3,3-ジメチル-1-[2-(3-メチル(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジニル)ペンタン-1,2-ジオン] ; 分子式 : C₁₄H₂₁N₃O₃ ; 分子量 : 279.33 (化合物144)

本実施例は、以下のとおり模式図Xの工程によって製造される。

【化32】



20

手段は、先の場合に使用されたものと同じである。粗生成物を、黄色油状物として単離し、そしてカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、溶出剤 - EtOAc : ヘキサン、1 : 1)により精製した。R_f約0.75を示す分画を収集した。溶媒の蒸散で、0.141gの明るい黄色油状物を得た。¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) : 5.35 (m、1H) ; 3.64 (m、2H) ; 2.38 (s、3H) ; 2.07 - 2.10 (m、4H) ; 1.68 - 1.76 (m、2H) ; 1.21 (s、3H) ; 1.19 (s、3H) ; 0.86 (t、J = 7.5 Hz、3H)。C₁₄H₂₁N₃O₃と計算した : C : 60.20 ; H : 7.58 ; N : 15.04。実測値 : C : 60.05 ; H : 7.72 ; N : 14.91。

30

【0222】

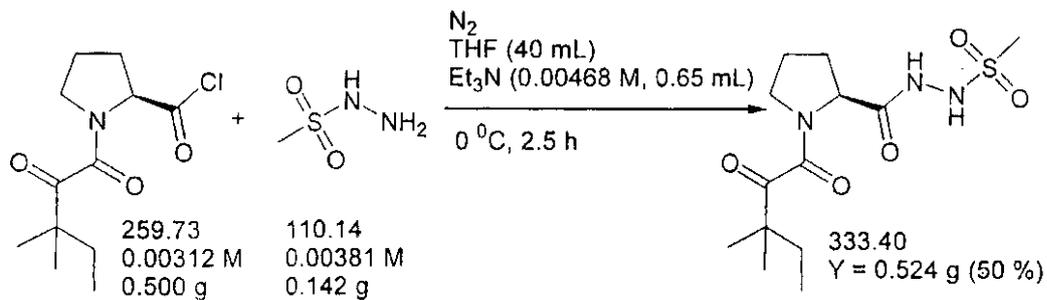
実施例11

[1-(3,3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)ピロリジン-2-イル]-N-[(メチルスルホニル)アミノ]-ホルムアミド ; 分子式 : C₁₃H₂₃N₃O₃S ; 分子量 : 333.40 (化合物145)

本実施例は、以下のとおり模式図XIの工程によって製造される。

【化33】

40



10

スルホニルヒドラジン (0.142 g、3.81ミリモル) およびトリエチルアミン (0.65 mL、4.68ミリモル) を、0 で、攪拌しながら、乾燥 THF (30 mL) に溶解させた。乾燥 THF (10 mL) 中の酸塩化物 (0.500 g、3.12ミリモル) の溶液を、10分以内に滴下で加え、そして攪拌を、0 で、別に2時間20分間継続した。混合液を、ジクロロメタン (50 mL) で希釈し、水 (2 × 50 mL)、そして水性 NaHCO₃ (10% w/w、50 mL) で洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄ (無水) で乾燥させ、濾過した。真空中での溶媒の除去で、ピンク色の油状物として粗生成物を得て、そしてそれを、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、溶出剤 - EtOAc : ヘキサン、3 : 1) により精製した。R_f 約 0.50 を示す分画を収集した；溶媒の蒸散で、0.524 g の毛羽立った白色固形物を得た。¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) : 8.90 (広範な s、1 H) ; 6.80 (広範な s、1 H) ; 4.50 (m、1 H) ; 3.52 (m、2 H) ; 3.01 (s、3 H) ; 2.07 - 2.10 (m、4 H) ; 1.68 - 1.76 (m、2 H) ; 1.21 (s、3 H) ; 1.19 (s、3 H) ; 0.86 (t、J = 7.5 Hz、3 H)。C₁₃H₂₃N₃O₅S と計算した：C : 46.83 ; H : 6.95 ; N : 12.60、S : 9.62。実測値：C : 47.16 ; H : 7.26 ; N : 12.29 ; S : 9.39。

20

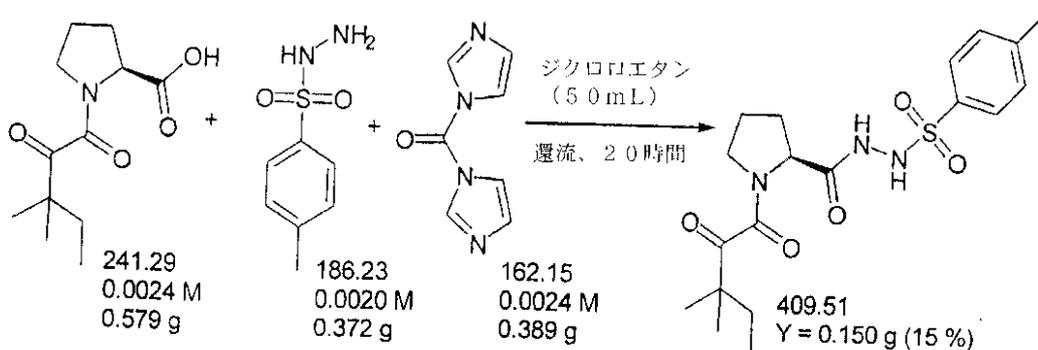
【0223】

実施例 12

[1 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - { [(4 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ } ホルムアミド；分子式：C₁₉H₂₇N₃O₅S；分子量：409.51 (化合物 146)

本実施例は、以下のとおり模式図 X I I の工程によって製造される。

【化 3 4】



40

乾燥 1, 2 - ジクロロエタン中の酸 (0.579 g、2.4ミリモル) およびスルホニルヒドラジン (0.372 g、2.0ミリモル) の攪拌溶液に、室温で、10分間かけて、

50

部分的にカルボニル - ビス - イミダゾール (0 . 3 8 9 g 、 2 . 4 ミリモル) を添加した。気体発生が停止されるまで、室温での攪拌を継続した。その後、混合液を、20時間、還流し、そして溶媒を、真空で蒸散させた。形成された油状物を、クロロホルム (5 0 m L) に溶解させ、そして、 Na_2CO_3 (飽和、20 m l) および水 (2 0 m L) で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 (無水) で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を真空中で蒸散させて、暗い油状物の形態で粗生成物を得た。それを、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、溶出剤 - EtOAc : ヘキサン、1 : 1) により精製した。 R_f 約 0 . 3 0 を示す分画を収集した ; 溶媒の蒸散で、0 . 1 5 0 g の白色固形物を得て、それを、エーテル : ヘキサン (1 : 5 v / v 、 1 5 m L) の混合液で破碎した。懸濁液の濾過で、融点 5 9 - 6 1 を示す 0 . 1 0 0 g の分析的に純粋な生成物を白色微細結晶として得た。¹ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz) : 9 . 0 8 (広範な s、1 H) ; 7 . 7 8 (d、 $J = 7 . 5$ 、2 H) ; 7 . 2 9 (d、 $J = 7 . 5$ 、2 H) ; 4 . 4 4 - 4 . 3 9 (m、1 H) ; 3 . 3 9 - 3 . 3 5 (m、2 H) ; 2 . 4 2 (s、3 H) ; 1 . 9 3 - 1 . 6 8 (m、6 H) ; 1 . 2 4 - 1 . 1 3 (m、6 H) ; 0 . 8 6 (t、 $J = 5 . 3$ 、3 H) 。 $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ と計算した : C、55 . 7 3 ; H、6 . 6 5 ; N、10 . 2 6、S : 7 . 8 3。実測値 : C、55 . 4 9 ; H、6 . 6 3 ; N、10 . 1 4 ; S、7 . 8 5。

10

【 0 2 2 4 】

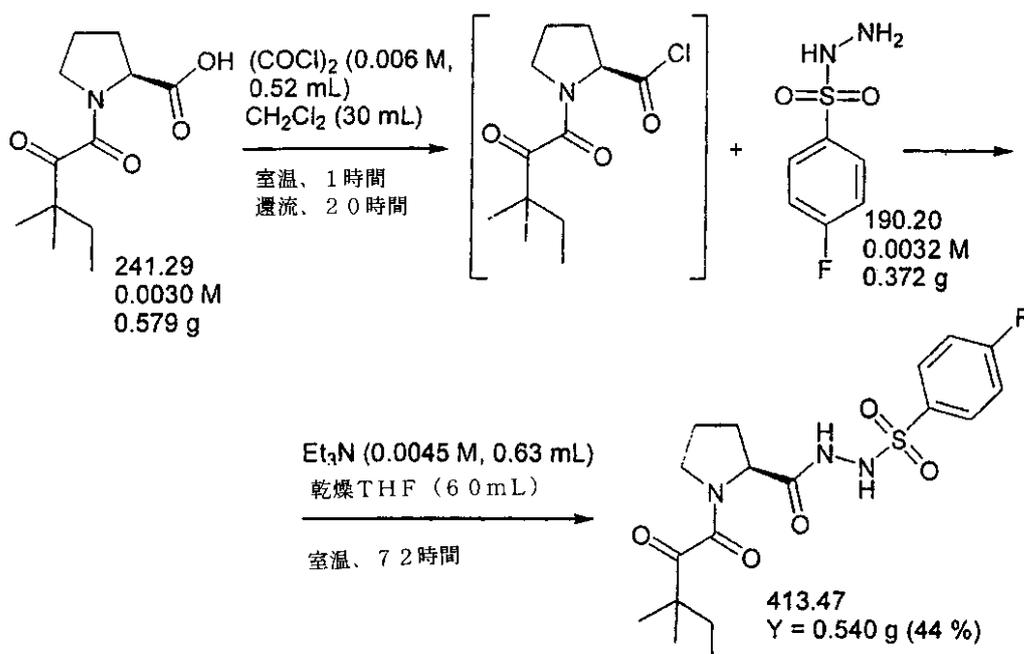
実施例 1 3

[1 - (3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) ピロリジン - 2 - イル] - N - { [(4 - フルオロフェニル) スルホニル] - アミノ } ホルムアミド ; 分子式 : $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$; 分子量 : 413 . 47 (化合物 1 4 7)

20

本実施例は、以下のとおり模式図 X I I I の工程によって製造される。

【 化 3 5 】



30

40

ジクロロエタン (3 0 m L) 中の酸 (0 . 7 2 4 g 、 3 . 0 ミリモル) および塩化オキサリル (0 . 5 2 m L 、 6 . 0 ミリモル) の溶液を、室温で、1時間攪拌した。この時間内に、気体発生が安定になり、その後、混合液を、還流させ、そして還流および攪拌を、一夜継続した。溶媒を、真空で除去し、得られた黄色油状物を、乾燥 THF (1 0 m L) に溶解させ、そして室温で、乾燥 THF (5 0 m L) 中のヒドラジン (0 . 3 7 2 g 、 3 . 2 ミリモル) およびトリエチルアミン (0 . 6 3 m L 、 4 . 5 ミリモル) の攪拌溶液に滴

50

下で加えた。形成された白色懸濁液を、72時間攪拌し、その後、分離漏斗に移した。ジクロロメタン(30 mL)およびHCl(1 N、30 mL)を添加し、そして全てを、5分間振盪させた。有機層を分離し、Na₂CO₃水溶液(30% w/w、75 mL)、その後水(50 mL)で洗浄し、分離し、Na₂SO₄(無水)で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を真空中で蒸散させて、0.540 gの暗い油状物を得た。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ(シリカゲル、溶出剤 - EtOAc : ヘキサン、2 : 1)により精製した。R_f約0.65を示す分画を収集した; 溶媒の蒸散で、0.100 gの無色油状物を得て、それを、立つまで固めた。融点57 - 60。¹H NMR(CDC1₃、400 MHz) : d 9.22 (広範な s、1 H); 7.98 - 7.92 (m、2 H); 7.70 (広範な s、1 H); 7.22 - 7.16 (m、2 H); 4.42 - 4.38 (m、1 H); 3.42 - 3.43 (m、2 H); 2.02 - 1.62 (m、6 H); 1.19および1.18 (2 s、6 H); 0.86 (t、J = 7.5 Hz、3 H)。C₁₈H₂₄FN₃O₅S · 0.17 H₂Oと計算した: C、51.90; H、5.89; N、10.09; S、7.70。実測値: C、52.29; H、6.17; N、9.62; S、7.31。

10

【0225】

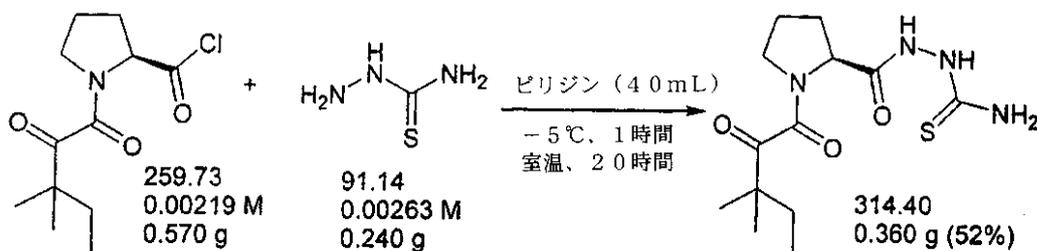
実施例14

(2S)-3,3-ジメチル-1-[2-(5-スルファニル(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル))ピロリジニル]-ペンタン-1,2-ジオン; 分子式: C₁₃H₂₀N₄O₂S; 分子量: 296.393 (化合物148)

本実施例は、以下のとおり模式図XIVの工程によって製造される。

20

【化36】



30

ジクロロメタン(30 mL)中の酸(0.598 g、2.48ミリモル)および塩化物(0.22 mL、2.48ミリモル)の溶液を、室温で、1時間攪拌した。この時間内に、気体発生が安定になり、その後、混合液を、還流させ、そして還流および攪拌を、一夜継続した。溶媒を、真空中で除去した。得られた油状物を、室温で、20時間攪拌しながら、DMA(15 mL)中のチオセミカルボアジド(0.294 g、3.22ミリモル)およびトリエチルアミン(0.45 mL、3.22ミリモル)の溶液で処理した。得られた溶液を、水(150 mL)に注ぎ、そしてジクロロメタン(3 x 30 mL)で抽出した。合せた有機抽出物を、Na₂SO₄(無水)で乾燥させ、そして溶媒を真空中で蒸散させた。粗中間体を、6時間真空中に置き、そしてその後、NaOH(1 N、10 mL)に溶解させた。溶液を、攪拌し、60で3時間、そしてその後室温で2時間加熱した。その後、それをHCl(1 N、pH約1まで)で酸性化し、そしてジクロロメタン(2 x 30 mL)で抽出した。合せた有機層を、水(2 x 30 mL)で洗浄し、分離し、Na₂SO₄(無水)で乾燥させ、そして溶媒を真空中で蒸散させて、0.060 gの琥珀色の油状物を得た。それを、60時間真空中に放置して、固形物を形成し、そしてそれを、カラムクロマトグラフィ(シリカゲル、溶出剤 - EtOAc : ヘキサン、2 : 1)により精製した。R_f約0.30を示す分画を収集した; 溶媒の蒸散で、0.025 gの白色発泡固形物を得た。¹H NMR(CDC1₃、400 MHz) : d 12.2 (広範な s、1 H); 11.6 (広範な s、1 H); 5.19 (dd、J = 3.6、5.1 Hz、1 H); 3.5

40

50

8 - 3 . 4 5 (m , 2 H) ; 2 . 5 8 - 2 . 5 0 (m , 1 H) ; 2 . 2 9 - 2 . 1 1 (m , 2 H) ; 2 . 0 7 - 2 . 0 0 (m , 1 H) ; 1 . 7 2 (q , J = 1 . 4 , 6 . 2 , 2 H) ; 1 . 2 2 - 1 . 1 7 (m , 6 H) ; 0 . 8 7 (t , J = 4 . 4 H z , 3 H) 。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) : d 206 . 2 , 166 . 6 , 166 . 5 , 151 . 9 , 52 . 3 , 47 . 7 , 47 . 0 , 32 . 3 , 27 . 8 , 24 . 9 , 23 . 6 , 23 . 4 , 8 . 9 。 $C_{13}H_{20}N_4O_2S$ と計算した : C , 52 . 68 ; H , 6 . 80 ; N , 18 . 90 ; S , 10 . 82 。 実測値 : C , 52 . 70 ; H , 6 . 81 ; N , 18 . 66 ; S , 10 . 94 。

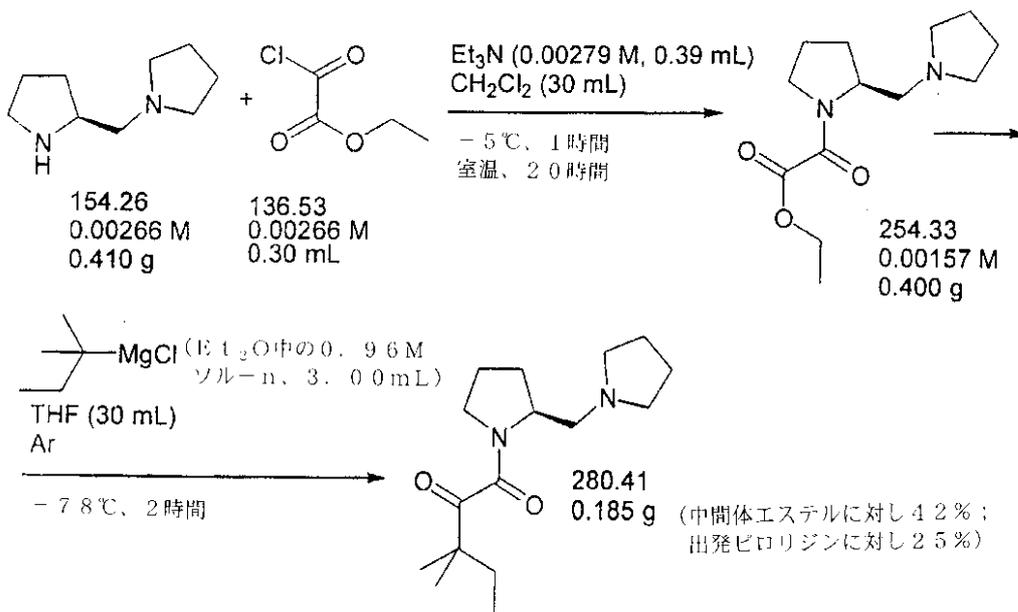
【 0 2 2 6 】

実施例 1 5

(2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - [2 - (ピロリジニルメチル) ピロリジニル] ペンタン - 1 , 2 - ジオン ; 分子式 : $C_{16}H_{28}N_2O_2$; 分子量 : 280 . 409 (化合物 149)

本実施例は、以下のとおり模式図 X V の工程によって製造される。

【 化 3 7 】



ジクロロメタン (10 mL) 中のエチルクロロオキソアセート (0 . 30 mL , 2 . 66 ミリモル) の溶液を、ジクロロメタン (20 mL) 中の 2 - (ピロリジニルメチル) ピロリジン (0 . 410 g , 2 . 66 ミリモル) およびトリエチルアミン (0 . 39 mL , 2 . 79 ミリモル) の攪拌および冷却した溶液に、5 分以内で、滴下で加えた。添加を完了した後、攪拌を、 - 5 で、さらに 50 - 55 分間、そして室温で 20 時間継続した。水 (50 mL) およびジクロロメタン (30 mL) を添加し、そして混合液を、分離漏斗 40
に移した。抽出後、有機層を分離し、そして Na_2SO_4 (無水) で乾燥させた。真空中での溶媒の蒸散で、0 . 400 g の暗い黄色油状物を得た。それを、20 時間、真空中で維持し、その後、乾燥 THF (30 mL) に溶解させ、そして攪拌しながら - 78 まで冷却する。グリニヤール試薬のエーテルの溶液 (0 . 96 M , 3 . 00 mL) を、15 - 20 分以内に後者の溶液に滴下で加え、そしてその全てを、さらに 1 時間 45 分間攪拌した。混合液を、 NH_4Cl (飽和 , 20 mL) および水 (50 mL) を添加することによって急冷し、10 分間攪拌し、そしてジクロロメタン (2 × 50 mL) で抽出した。合せた有機層を、水 (50 mL) で洗浄し、そして Na_2SO_4 (無水) で乾燥させた。真空中での溶媒の蒸散で、0 . 370 g の暗い黄色油状物を得た。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、溶出剤 - $CHCl_3$: MeOH , 10 : 1) により精製した。R 50

R_f 約 0.10 を示す分画 (EtOAc : ヘキサン、2 : 1 中) を収集した ; 溶媒の蒸散で、0.185 g の暗い黄色油状物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz) : d 4.29 - 4.22 および 3.99 - 3.92 (2つのロタマー、m、1 H) ; 3.61 - 3.52 および 3.47 - 3.39 (2つのロタマー、m、2 H) ; 2.73 - 2.43 (複合 m、6 H) ; 2.14 - 1.68 (複合 m、10 H) ; 1.23 - 1.20 (2つのロタマー、一組の一重項、6 H) ; 0.87 (t、 $J = 7.5 \text{ Hz}$ 、3 H)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ と計算した : C、68.53 ; H、10.06 ; N、9.99。実測値 : C、68.78 ; H、9.87 ; N、9.77。

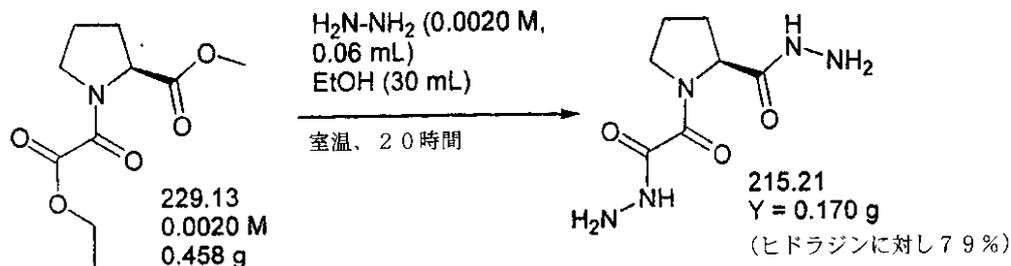
【0227】

実施例 16

(2S)-N-[(アミノチオオキシメチル)アミノ][1-(3,3-ジメチル-2-オキソペンタノイル)ピロリジン-2-イル]ホルムアミド ; 分子式 : $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{SO}_3$; 分子量 : 314.41 (化合物 150)

本実施例は、以下のとおり模式図 X V I の工程によって製造される。

【化 38】



乾燥ピリジン (10 mL) 中の酸塩化物 (0.570 g、2.19 ミリモル) の溶液を、乾燥ピリジン (30 mL) 中のチオセミカルバジド (0.240 g、2.63 ミリモル) の攪拌および冷却懸濁液に添加した。混合液を、室温まで加温させ、そして攪拌を、20 時間継続した。溶媒を、真空中で蒸散させ、熱水 (50 mL) を、残余に添加し、そしてその全てを、室温で 5 分間攪拌した。 NH_4Cl (飽和、20 mL) を、混合液に添加し、続いてジクロロメタン (2 x 50 mL) で抽出した。分離後、合せた有機層を、 Na_2SO_4 (無水) で乾燥させた。真空中での溶媒の蒸散で、0.360 g の油状の黄色味を帯びた固形物を得た。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、溶出剤 : EtOAc : ヘキサン、3 : 1 から 5 : 1 まで) により精製した。 R_f 約 0.20 を示す分画を収集した ; 溶媒の蒸散で、0.077 g の白色の毛羽立った固形物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz) : d 9.60 (広範な s、1 H) ; 8.40 (広範な s、1 H) ; 7.20 - 7.30 (m、2 H) ; 4.53 - 4.56 (m、1 H) ; 3.54 - 3.55 (m、2 H) ; 2.18 - 2.19 (m、2 H) ; 2.00 - 2.10 (m、2 H) ; 1.60 - 1.68 (m、2 H) ; 1.18 (s、3 H) ; 1.16 (s、3 H) ; 0.83 (m、3 H)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{SO}_3$ と計算した : C : 49.66 ; H : 7.05 ; N、17.82 ; S : 10.20。実測値 : C、49.73 ; H、7.15 ; N、17.65 ; S、10.22。

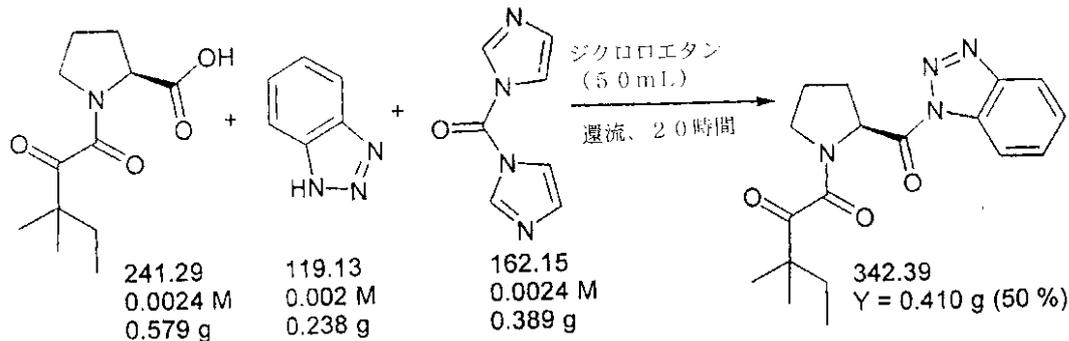
【0228】

実施例 17

(2S)-1-[2-(ベンゾトリアゾール-1-イルカルボニル)ピロリジニル]-3,3-ジメチルペンタン-1,2-ジオン ; 分子式 : $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$; 分子量 : 342.39 (化合物 151)

本実施例は、以下のとおり模式図X V I Iの工程によって製造される。

【化39】



10

その手段は、化合物番号8の製造に使用されるものと同一である。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ(シリカゲル、溶出剤 - EtOAc : ヘキサン、1 : 2)により精製した。R_f 約0.50を示す分画(EtOAc : ヘキサン、1 : 1中)を収集した。溶媒の蒸散で、0.4100 gの透明な油状物を得た(立つまでゆっくりと固化させた)。¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) : 8.29 - 8.27 (m、1 H) ; 8.15 - 8.13 (m、1 H) ; 7.70 - 7.65 (m、1 H) ; 7.56 - 7.50 (m、1 H) ; 6.00 - 5.95 (m、1 H) ; 3.75 - 2.65 (m、2 H) ; 2.67 - 2.60 (m、1 H) ; 2.23 - 2.09 (m、3 H) ; 1.85 - 1.70 (m、2 H) ; 1.30 / 1.26 / 1.23 / 1.16 (s - 4つのピーク全てが、2ロタマーに属する、6 H) ; 0.89 / 0.76 (2 t - 両方とも、2ロタマーに属する、J = 7.5 Hz、3 H)。C₁₈H₂₂N₄O₃と計算した：C、63.14 ; H、6.48 ; N、16.36。実測値：C、62.91 ; H、6.44 ; N、16.22。

20

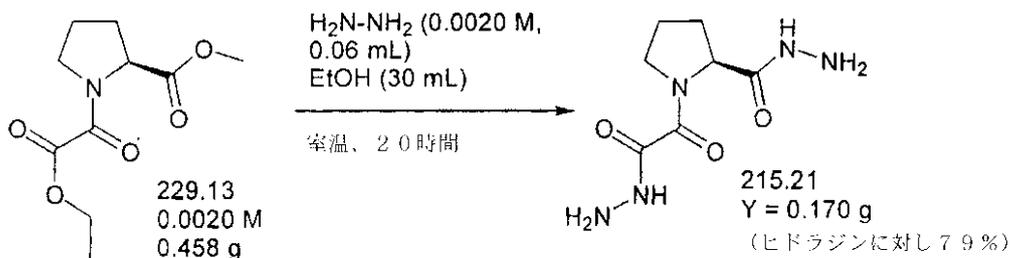
【0229】

実施例18

N - アミノ - 2 - [2 - (N - アミノカルバモイル) ピロリジニル] - 2 - オキシエタンアミド ; 分子式 : C₇H₁₃N₅O₃ ; 分子量 : 215.21 (化合物152)

本実施例は、以下のとおり模式図X V I I Iの工程によって製造される。

【化40】



40

無水ヒドラジン(0.06 mL、2ミリモル)を、室温で、エタノール(30 mL)中のジエステル(0.458 g、2ミリモル)の攪拌溶液に添加した。攪拌を、20時間継続し、形成した沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして空気乾燥させた。融点 > 200 を示す白色固形物(0.170 g)。¹H NMR (CDCl₃、400 MHz

50

) : 9.77 (広範な s、1 H) ; 9.10 / 9.02 (s、1 H) ; 4.93 - 4.90 / 4.28 - 4.23 (m、1 H) ; 4.44 / 4.37 (広範な s、2 H) ; 4.17 (広範な s、2 H) ; 3.75 - 3.70 (m、1 H) ; 3.69 - 3.78 (m、1 H) ; 2.19 - 1.98 (m、1 H) ; 1.97 - 1.66 (m、3 H)。C₇H₁₃N₅O₃ と計算した : C、39.07 ; H、6.09 ; N、32.54。実測値 : C、38.97 ; H、6.10 ; N、32.36。

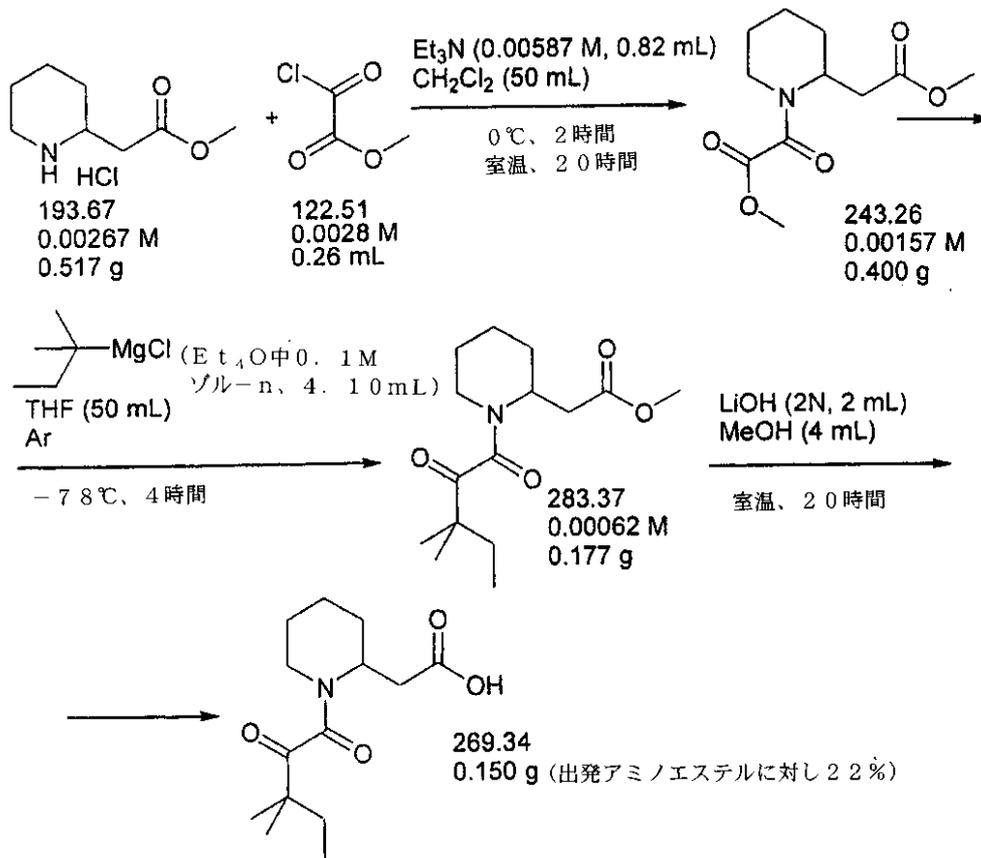
【0230】

実施例 19

2 - [1 - (3,3 - ジメチル - 2 - オキソペンタノイル) - 2 - ジペリジル] 酢酸 ; 分子式 : C₁₄H₂₃NO₄ ; 分子量 : 269.34 (化合物 153)

本実施例は、以下のとおり模式図 X I X の工程によって製造される。

【化 4 1】



ジクロロメタン (10 mL) 中のメチルクロロオキソアセテート (0.26 mL、2.80 ミリモル) の溶液を、ジクロロメタン (40 mL) 中のアミノエステル塩化塩 (0.517 g、2.67 ミリモル) とトリエチルアミン (0.82 mL、5.87 ミリモル) の攪拌および冷却混合液に、10 分以内に滴下で加えた。添加が完了した後、攪拌を、0 で、総計 2 時間、そして室温で 20 時間継続した。水 (50 mL) を添加し、そして混合液を、分離漏斗に移した。抽出後、有機層を分離し、Na₂CO₃ (飽和、15 mL)、水 (50 mL) および HCl (1 N、30 mL) で洗浄した。有機層を分離し、そして Na₂SO₄ (無水) で乾燥させた。溶媒を真空中で蒸散させて、0.405 g の明るい黄色油状物を得た。その後、乾燥 THF (50 mL) に溶解させ、そして攪拌しながら -78 に冷却した。グリニヤール試薬のエーテル溶液 (1 M、4.10 mL) を、15 - 20 分以内で、後者の溶液に滴下で添加し、そしてその全てを、さらに 3 時間 45 分間、攪拌した。混合物を、NH₄Cl (飽和、25 mL) および氷水 (100 g - 50 mL) を添加することによって急冷し、5 分間攪拌し、そしてジエチルエーテル (3 × 40 mL) で抽出した。合せた有機層を分離し、そして MgSO₄ (無水) で乾燥させた。真空中で

の溶媒の蒸散で、0.200 gの明るい油状物を得た。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ（シリカゲル、溶出剤 - EtOAc : ヘキサン、1 : 1）により精製した。R_f 約 0.55を示す分画を収集した；溶媒の蒸散で、0.177 gの無色油状物を得た。（分析：C₁₅H₂₅NO₄と計算した：C、63.58；H、8.89；N、4.94。実測値：C、63.79；H、9.00；N、4.94）。直前の油状物を、MeOH（4 mL）に溶解し、そしてLiOH（2 N、2 mL）の溶液を、室温で攪拌しながら添加した。攪拌を、20時間継続した。ジクロロメタン（50 mL）および水（30 mL）を添加し、そしてその全てを、5分間、分離漏斗中で振盪した。水層を分離した；有機層を、NaOH（1 N、25 mL）でさらに洗浄し、そして合せた水層を、HCl（1 N、pH 約 2まで）で酸性化した。ジクロロメタン（50 mL）を添加し、そしてその全てを、3分間、分離漏斗中で振盪した。有機層を分離し、そしてNa₂SO₄（無水）で乾燥させた。真空中での溶媒の蒸散で、0.150 gの透明な、R_f 約 0.05（EtOAc : ヘキサン、4 : 1）を示す油状物を得た。¹H NMR（CDCl₃、400 MHz）：δ 5.16 - 5.07 および 4.41 - 4.46（2 m、1 H）；3.93 - 4.01 および 3.33 - 3.26（2 m、1 H）；3.17 - 3.08 および 2.94 - 2.87（2 m、1 H）；2.73 - 2.60（m、2 H）；1.82 - 1.40（m、8 H）；1.24、1.21、および 1.18（3 s、6 H）；0.92 - 0.84（m、3 H）。C₁₄H₂₃NO₄と計算した：C、62.43；H、8.61；N、5.20。実測値：C、62.43；H、8.64；N、5.06。

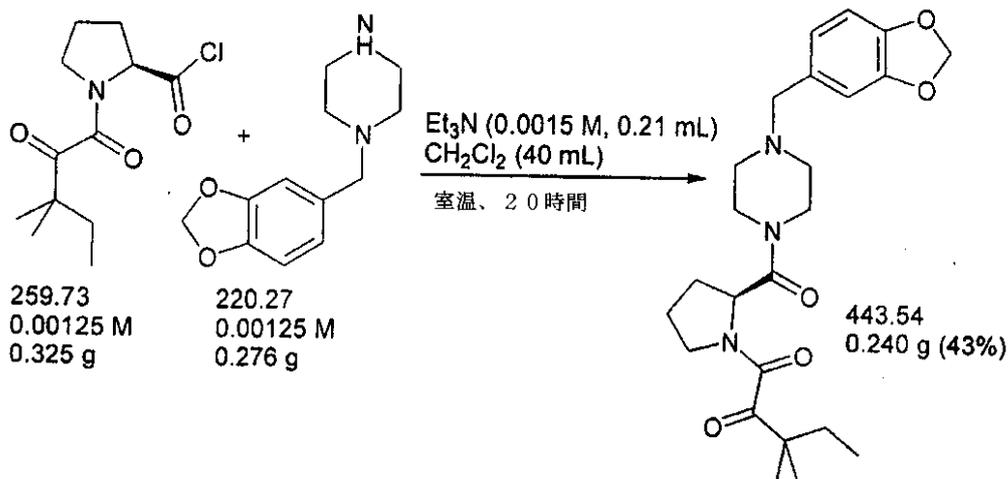
【0231】

実施例 20

1 - (2 - { [4 - (2H - ベンゾ [3, 4 - d] 1, 3 - ジオキソレン - 5 - イルメチル) ピペラジニル] カルボニル } ピロリジニル) - 3, 3 - ジメチルペンタン - 1, 2 - ジオン；分子式：C₂₄H₃₃N₃O₅；分子量：443.54（化合物 154）

本実施例は、以下のとおり模式図 XX の工程によって製造される。

【化 4 2】



ジクロロメタン（10 mL）中の酸塩化物（0.325 g、1.25ミリモル）の溶液を、室温で、ジクロロメタン（30 mL）中のピペラジン誘導体（0.276 g、1.25ミリモル）とトリエチルアミン（0.21 mL、1.50ミリモル）の攪拌溶液に、5分以内に添加した。攪拌を、さらに20時間継続した。水（50 mL）を添加し、そしてその全てを、分離漏斗に移した。抽出後、有機層を分離し、順に、HCl（1 N、30 mL）、NaOH（9.1 N、30 mL）、および水（50 mL）で洗浄し、再度分離し、そしてNa₂SO₄（無水）で乾燥させた。溶媒を真空中で蒸散させて、0.450 gの黄色

油状物を得た。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ（シリカゲル、溶出剤：EtOAc：ヘキサン、3：1、その後4：1）により精製した。R_f約0.15を示す分画（EtOAc：ヘキサン、3：1中）を収集した；溶媒の蒸散で、0.240gの透明の黄色油状物を得た。¹H NMR（CDCl₃、400MHz）：δ6.87および6.85（2s、1H）；6.76 - 6.71（m、2H）；5.94（s、2H）；[4.99（dd、J = 4.6および8.4）および4.86（dd、J = 3.9および8.4） - 1Hについての総量]；3.76 - 3.35（m、8H）；2.72 - 1.52（m、10H）；[1.30、1.28、1.22、1.12 - 4s、6Hについての総量]；[0.87（t、J = 6.7）および0.80（t、J = 7.6） - 3Hについての総量]。C₂₄H₃₃N₃O₅・4H₂Oと計算した：C、63.95；H、7.56；N、9.32。実測値：C、64.07；H、7.48；N、9.02。

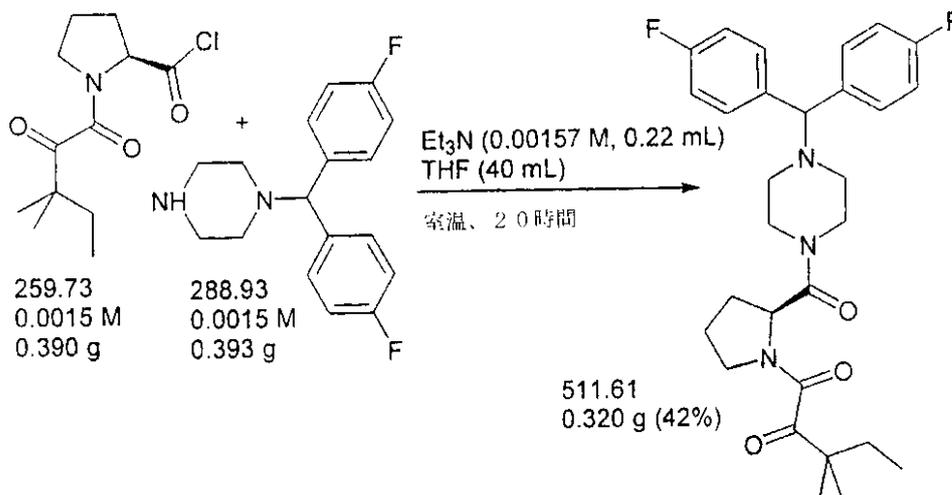
【0232】

実施例21

1 - [2 - ({ 4 - (ビス(4-フルオロフェニル)メチル)ピペラジニル}カルボニル)ピロリジニル] - 3, 3 - ジメチルペンタン - 1, 2 - ジオン；分子式：C₂₉H₃₅F₂N₃O₃；分子量：511.61（化合物155）

本実施例は、以下のとおり模式図XXIの工程によって製造される。

【化43】



手段は、溶媒（ジクロロメタンの代わりにTHF）以外は先の場合に使用されたものと同一である。粗生成物を、ピンク - 黄色ワックスとして単離し、それを、EtOAc：ヘキサン 3：2の混合物で破碎し、そして一夜冷凍庫で保存した。沈殿物の濾過で、オフホワイトの微細結晶（0.320g、42%）を得て、それを、カラムクロマトグラフィ（シリカゲル、溶出剤 - CHCl₃：MeOH、25：1）によりさらに精製した。R_f約0.40を示す分画を収集した。溶媒の蒸散で、融点58 - 62を示す0.205gの蠟状固形物を得た。¹H NMR（CDCl₃、400MHz）：δ8.00 - 7.80（m、4H）；7.15 - 7.11（m、4H）；4.81 - 4.40（m、4H）；4.11 - 4.00（m、1H）；3.91 - 3.80（m、1H）；3.74 - 3.34（m、4H）；3.28 - 3.14（m、1H）；2.83 - 2.69（m、1H）；2.21 - 2.10（m、2H）；2.00 - 1.88（m、2H）；1.85 - 1.60（m、4H）；1.26および1.22（2s、6H）；0.91（t、J = 7.5 Hz、3H）。C₂₄H₃₃N₃O₅・1.25H₂Oと計算した：C、65.21；H、7.08；N、7.87。実測値：C、65.27；H、6.71；N、7.73。

【0233】

10

20

30

40

50

実施例 2 2

以下の組成を含むローション剤を製造し得る。

【0234】

【表16】

以下の組成を含むローション剤を製造し得る。

	(%)
95%エタノール	80.0
N-複素環カルボン酸またはカルボン酸アイソスター	10.0
酢酸 α -トコフェロール	0.01
硬化ヒマシ油のエチレン酸化物(40モル)アダクト	0.5
精製水	9.0
香料および染料	適量

10

95%エタノールに、N-複素環カルボン酸またはカルボン酸アイソスター、酢酸 α -トコフェロール、硬化ヒマシ油のエチレン酸化物(40モル)アダクト、香料および染料を添加する。生じた混合液を攪拌し、そして溶解させ、そして精製水をその混合液に添加して、透明な液体ローション剤を得る。

20

【0235】

5mLのローション剤を、印を付けた禿または脱毛を示す部位に1日当たり1回または2回塗布できる。

【0236】

実施例 2 3

示された以下の組成を含むローション剤を製造できる。

【0237】

【表17】

示された以下の組成を含むローション剤を製造できる。

30

	(%)
95%エタノール	80.0
N-複素環カルボン酸またはカルボン酸アイソスター	0.005
ヒノキトール	0.01
硬化ヒマシ油のエチレン酸化物(40モル)アダクト	0.5
精製水	19.0
香料および染料	適量

40

95%エタノールに、N-複素環カルボン酸またはカルボン酸アイソスター、ヒノキトール、硬化ヒマシ油のエチレン酸化物(40モル)アダクト、香料および染料を添加する。生じた混合液を攪拌し、そして精製水をその混合液に添加して、透明な液体ローション剤を得る。

【0238】

ローション剤を、印を付けた禿または脱毛を示す部位に1日当たり1回から4回まで噴霧することによって塗布できる。

【0239】

実施例 2 4

乳液を、以下の組成を示すA相およびB相から製造できる。

50

【0240】

【表18】

乳液を、以下の組成を示すA相およびB相から製造できる。

(A相)	(%)
鯨油脂	0.5
セタノール	2.0
ワセリン	5.0
スクワラン	10.0
ポリオキシエチレン(10モル)モノステアレート	2.0
ソルビタンモノオレート	1.0
N-複素環カルボン酸またはカルボン酸アイソスター	0.01
(B相)	(%)
グリセリン	10.0
精製水	69.0
香料、染料および防腐剤	適量

10

A相およびB相を、それぞれ加熱および溶融し、80 に維持する。その後、両方の相を混合し、攪拌下で正常な温度まで冷却して、乳液を得る。

20

【0241】

乳液を、印を付けた禿または脱毛を示す部位に1日当たり一回から4回まで噴霧することによって塗布できる。

【0242】

実施例25

クリーム剤を、以下の組成を示すA相およびB相から製造できる。

【0243】

【表19】

クリーム剤を、以下の組成を示すA相およびB相から製造できる。

30

(A相)	(%)
流動パラフィン	5.0
セトステアリルアルコール	5.5
ワセリン	5.5
グリセリンモノステアレート	33.0
ポリオキシエチレン(20モル)2-オクチルドデシルエーテル	3.0
プロピルパラベン	0.3
(B相)	(%)
N-複素環カルボン酸またはカルボン酸アイソスター	0.8
グリセリン	7.0
ジプロピレングリコール	20.0
ポリエチレングリコール4000	5.0
ヘキサメタリン酸ナトリウム	0.005
精製水	44.895

40

A相を加熱および溶融し、そして70 に維持する。B相をA相に添加し、そして混合液を、攪拌して、乳液を得る。その後、乳液を冷却して、クリーム剤を得る。

【0244】

50

クリーム剤を、印を付けた禿または脱毛を示す部位に1日当たり一回から4回まで塗布できる。

【0245】

実施例26

以下の組成を含むリキッド剤を製造できる。

【0246】

【表20】

以下の組成を含むリキッド剤を製造できる。

	(%)
ポリオキシエチレンブチルエーテル	20.0
エタノール	50.0
N-複素環カルボン酸またはカルボン酸アイソスター	0.001
プロピレングリコール	5.0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油誘導体（エチレン酸化物80モルアダクト）	0.4
香料	適量
精製水	適量

10

20

エタノールに、ポリオキシエチレンブチルエーテル、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、N-複素環カルボン酸またはカルボン酸アイソスターおよび香料を添加する。生じた混合液を攪拌し、そして精製水をその混合液に添加して、リキッド剤を得る。

【0247】

リキッド剤を、印を付けた禿または脱毛を示す部位に1日当たり一回から4回まで塗布できる。

【0248】

実施例27

以下の組成を含むシャンプーを製造できる。

【0249】

【表21】

以下の組成を含むシャンプーを製造できる。

	(%)
ラウリル硫酸ナトリウム	5.0
ラウリル硫酸トリエタノールアミン	5.0
ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン	6.0
エチレングリコールジステアレート	2.0
ポリエチレングリコール	5.0
N-複素環カルボン酸またはカルボン酸アイソスター	5.0
エタノール	2.0
香料	0.3
精製水	69.7

30

40

69.7の精製水に、5.0gのラウリル硫酸ナトリウム、5.0gのラウリル硫酸トリエタノールアミン、6.0gのラウリルジメチルアミノ酢酸ベタインを添加する。その後

50

、5.0gのN-複素環カルボン酸またはカルボン酸アイソスター、5.0gのポリエチレングリコール、および2.0gのエチレングリコールジステアートを、2.0gのエタノールに添加し、続いて攪拌し、そして、0.3gの香料を、都合よく添加することによって、混合物を得る。生じた混合液を加熱し、そして続いて冷却して、シャンプーを得る。

【0250】

シャンプーは、1日当たり1回または2回、頭皮に使用し得る。

【0251】

実施例28

患者は、老人性脱毛症に罹っている。N-複素環式カルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物をその患者に投与できる。治療に続いて毛髪成長の増加が起ることが予想される。

10

【0252】

実施例29

患者は、男性型脱毛症に罹っている。N-複素環式カルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物をその患者に投与できる。治療に続いて毛髪成長の増加が起ることが予想される。

【0253】

実施例30

患者は、円形脱毛症に罹っている。N-複素環式カルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物をその患者に投与できる。治療に続いて毛髪成長の増加が起ることが予想される。

20

【0254】

実施例31

患者は、皮膚病巣によって引き起こされる毛髪損失に罹っている。N-複素環式カルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物をその患者に投与できる。治療に続いて毛髪成長の増加が起ることが予想される。

【0255】

実施例32

患者は、腫瘍によって引き起こされる毛髪損失に罹っている。N-複素環式カルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物をその患者に投与できる。治療に続いて毛髪成長の増加が起ることが予想される。

30

【0256】

実施例33

患者は、栄養障害または内分泌障害などの全身性障害によって引き起こされる毛髪損失に罹っている。N-複素環式カルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物をその患者に投与できる。治療に続いて毛髪成長の増加が起ることが予想される。

【0257】

実施例34

患者は、化学療法によって引き起こされる毛髪損失に罹っている。N-複素環式カルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物をその患者に投与できる。治療に続いて毛髪成長の増加が起ることが予想される。

40

【0258】

実施例35

患者は、放射線照射によって引き起こされる毛髪損失に罹っている。N-複素環式カルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物をその患者に投与できる。治療に続いて毛髪成長の増加が起ることが予想される。

【0259】

実施例36

50

患者は、神経変性疾患に罹っている。N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物を投与する。患者が、症状を改善または回復することが予想される。

【0260】

実施例37

患者は、神経学上の障害に罹っている。N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物を投与する。患者が、症状を改善または回復することが予想される。

【0261】

実施例38

患者は、発作に罹っている。N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物を投与する。患者が、症状を改善または回復することが予想される。

【0262】

実施例39

患者は、パーキンソン病に罹っている。N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物を投与する。患者が、症状を改善または回復することが予想される。

【0263】

実施例40

患者は、アルツハイマー病に罹っている。N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物を投与する。患者が、症状を改善または回復することが予想される。

【0264】

実施例41

患者は、ハンティングトン病に罹っている。N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物を投与する。患者が、症状を改善または回復することが予想される。

【0265】

実施例42

患者は、末梢神経障害に罹っている。N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物を投与する。患者が、症状を改善または回復することが予想される。

【0266】

実施例43

患者は、筋萎縮性側索硬化症に罹っている。N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物を投与する。患者が、症状を改善または回復することが予想される。

【0267】

実施例44

患者は、脊椎損傷に罹っている。N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物を投与する。患者が、症状を改善または回復することが予想される。

【0268】

実施例45

患者は、神経変性疾患または神経学上の障害に罹る危険にある。N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスター、または同じものを含む医薬組成物を予防的に投与する。患者が、疾患または障害の影響のいくつかまたは全てから予防されるか、または予備処置されていない患者よりそれらの症状を顕著に改善するか、回復することが予想される。

。

10

20

30

40

50

【 0 2 6 9 】

実施例 4 6

患者は、黄斑変性に罹っている。上に確認されるとおりの N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスターを単独、または 1 つまたはそれ以上のネオブシック因子との組合せ、または同じものを含有する医薬組成物を、患者に投与し得る。視覚消失における減少、視覚変性の防止、および / または視覚再生の促進が、治療に続いて起こることが予想される。

【 0 2 7 0 】

実施例 4 7

患者は、緑内障に罹っており、それにより、視神経円板と神経線維に対する損傷を結びつけられる。上に確認されるとおりの N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスターを、単独、または 1 つまたはそれ以上のネオブシック因子との組合せ、または同じものを含有する医薬組成物を、患者に投与し得る。視覚消失における減少、視覚変性の防止、および / または視覚再生の促進が、治療に続いて起こることが予想される。

10

【 0 2 7 1 】

実施例 4 8

患者は、手術を必要とする白内障に罹っている。手術に続いて、上に確認されるとおりの N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスターを、単独、または 1 つまたはそれ以上のネオブシック因子との組合せ、または同じものを含有する医薬組成物を、患者に投与し得る。視覚消失における減少、視覚変性の防止、および / または視覚再生の促進が、治療に続いて起こることが予想される。

20

【 0 2 7 2 】

実施例 4 9

患者は、糖尿病性網膜症、虚血性視神経症、または網膜動脈または静脈遮断に関連する網膜血液供給の損傷または遮断に罹っている。上に確認されるとおりの N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスターを、単独、または 1 つまたはそれ以上のネオブシック因子との組合せ、または同じものを含有する医薬組成物を、患者に投与し得る。視覚消失における減少、視覚変性の防止、および / または視覚再生の促進が、治療に続いて起こることが予想される。

【 0 2 7 3 】

実施例 5 0

患者は、網膜剥離に罹っている。上に確認されるとおりの N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスターを、単独、または 1 つまたはそれ以上のネオブシック因子との組合せ、または同じものを含有する医薬組成物を、患者に投与し得る。視覚消失における減少、視覚変性の防止、および / または視覚再生の促進が、治療に続いて起こることが予想される。

30

【 0 2 7 4 】

実施例 5 1

患者は、硝子体または結膜に関連した炎症によって引き起こされる組織損傷に罹っている。上に確認されるとおりの N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスターを、単独、または 1 つまたはそれ以上のネオブシック因子との組合せ、または同じものを含有する医薬組成物を、患者に投与し得る。視覚消失における減少、視覚変性の防止、および / または視覚再生の促進が、治療に続いて起こることが予想される。

40

【 0 2 7 5 】

実施例 5 2

患者は、慢性または急性の紫外線に対する照射によって引き起こされる光受容体損傷に罹っている。上に確認されるとおりの N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスターを、単独、または 1 つまたはそれ以上のネオブシック因子との組合せ、または同じものを含有する医薬組成物を、患者に投与し得る。視覚消失における減少、視覚変性の防止、および / または視覚再生の促進が、治療に続いて起こることが予想される。

50

【 0 2 7 6 】

実施例 5 3

患者は、視神経炎に罹っている。上に確認されるとおりの N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスターを、単独、または 1 つまたはそれ以上のネオプシク因子との組合せ、または同じものを含有する医薬組成物を、患者に投与し得る。視覚消失における減少、視覚変性の防止、および / または視覚再生の促進が、治療に続いて起こることが予想される。

【 0 2 7 7 】

実施例 5 4

患者は、「ドライアイ」障害に関連した組織損傷に罹っている。上に確認されるとおりの N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスターを、単独、または 1 つまたはそれ以上のネオプシク因子との組合せ、または同じものを含有する医薬組成物を、患者に投与し得る。視覚消失における減少、視覚変性の防止、および / または視覚再生の促進が、治療に続いて起こることが予想される。

10

【 0 2 7 8 】

実施例 5 5

患者は、感覚神経性聴覚損失に罹っている。上に確認されるとおりの N - 複素環式環のカルボン酸またはカルボン酸アイソスターを、単独、または 1 つまたはそれ以上の因子との組合せ、または同じものを含有する医薬組成物を、患者に投与し得る。聴覚損失における減少は、治療に続いて起こることが予想される。

20

【 0 2 7 9 】

本発明は、そのように記述され、同じものが、多くの方法で変化し得ることは明らかである。このような変動は、本発明の概念および範囲から逸脱すると考えられるべきでなく、そしてそのような全ての修飾は、以下の請求項の範囲内に含まれることが意図される。

【 0 2 8 0 】

【簡単な図面の説明】

【 0 2 8 1 】

【図 1】

図 1 は、毛髪再生実験のために毛を刈られる前の C 5 7 黒色 6 マウスの写真である。

【 0 2 8 2 】

【図 2】

図 2 は、6 週後、賦形剤で処置したマウスの写真である。図 2 は、3 % 未満の刈込み領域が、賦形剤（対照）が投与された場合に新たな毛髪成長で覆われていることを示す。

30

【 0 2 8 3 】

【図 3】

図 3 は、週当たり 3 回、ミリリットル当たり 1 μ モルで、N - 複素環式カルボン酸またはカルボン酸アイソスターで処置された刈込みマウスでの相対的毛髪成長を示す棒グラフである。毛髪成長を、処置の 14 日後に評価した。

【 0 2 8 4 】

【図 4】

図 4 A、B および C は、G P I 1 0 4 6 が、網膜虚血に続く変性に対して神経節細胞を保護することを示す。

40

【 0 2 8 5 】

【図 5】

図 5 は、G P I 1 0 4 6 が、網膜虚血に続く視神経軸索およびミエリンの変性を防止することを示す。

【 0 2 8 6 】

【図 6】

図 6 は、G P I 1 0 4 6 が、視神経横切の後、網膜神経節細胞死に対して中程度の保護を提供することを示す。

50

【 0 2 8 7 】

【 図 7 】

図 7 は、G P I 1 0 4 6 処置期間が、横切の後、視神経軸索の変性の過程に明らかに影響を及ぼすことを示す。

【 0 2 8 8 】

【 図 8 】

図 8 は、G P I 1 0 4 6 処置が、神経節細胞体より視神経軸索に大きな影響を生じること

を示す。

【 0 2 8 9 】

【 図 9 】

図 9 は、視神経横切後 2 8 日間の G P I 1 0 4 6 処置が、近位断端でのミエリン変性を

防止することを示す。

【 0 2 9 0 】

【 図 1 0 】

図 1 0 は、F K B P - 1 2 免疫組織化学が、希突起神経膠細胞（線維状突起を有する大型の暗い細胞）、視神経線維の束の間に配置されるミエリンを産生する細胞、およびいくつかの視神経軸索を標識することを示す。

【 0 2 9 1 】

【 図 1 1 】

図 1 1 は、視神経横切後 2 8 日間の G P I 1 0 4 6 処置が、遠位断端でのミエリンの変性を防止することを示す。

【 0 2 9 2 】

【 図 1 2 】

図 1 2 は、ストレプトゾトシン誘導糖尿病の発生の 8 週間後に始める G P I 1 0 4 6 処置での 2 8 日間処置が、内側および外側網膜での新生血管形成の範囲を減少させ、そして外側核層（I N L）および神経節細胞層（G C L）中の神経単位を変性から保護することを示す。

10

20

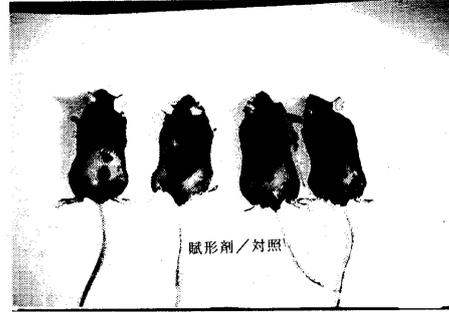
【 図 1 】

FIG.1



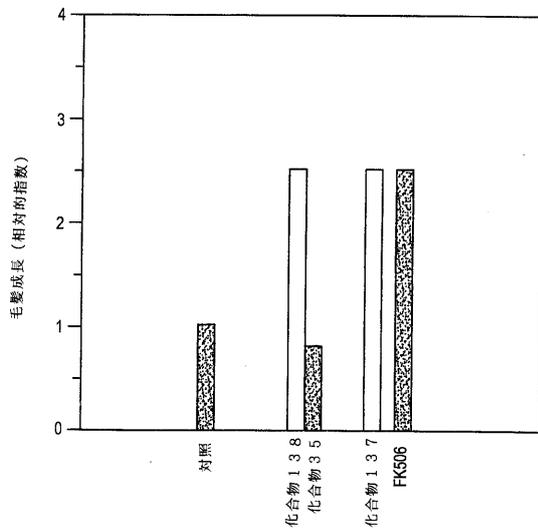
【 図 2 】

FIG.2



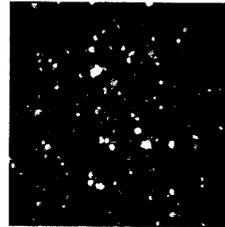
【 図 3 】

FIG.3



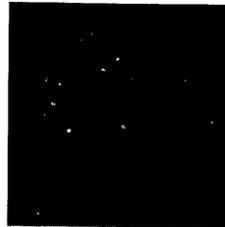
【 図 4 A 】

FIG. 4A



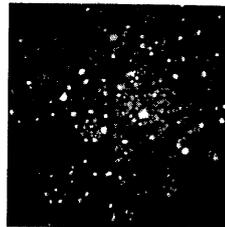
【 図 4 B 】

FIG. 4B



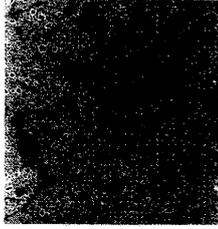
【 図 4 C 】

FIG. 4C



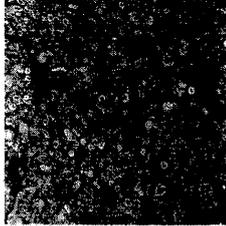
【 5 A 】

FIG. 5A



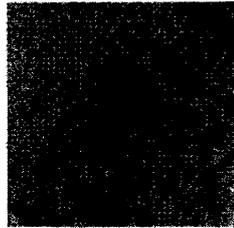
【 5 B 】

FIG. 5B



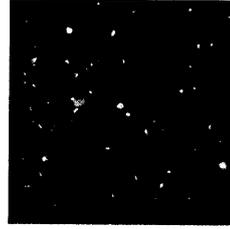
【 5 C 】

FIG. 5C



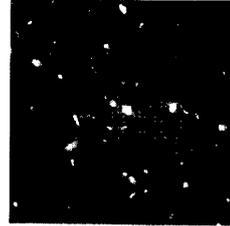
【 6 A 】

FIG. 6A



【 6 B 】

FIG. 6B



【 7 A 】

FIG. 7A



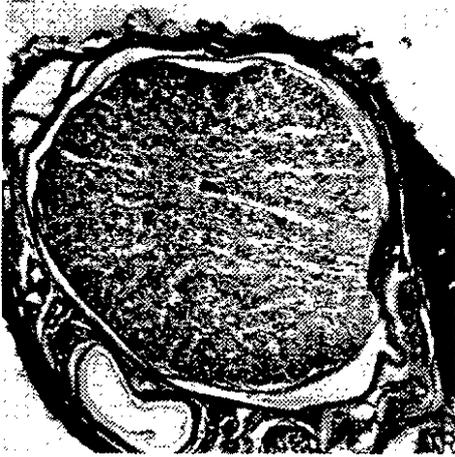
【 7 B 】

FIG. 7B



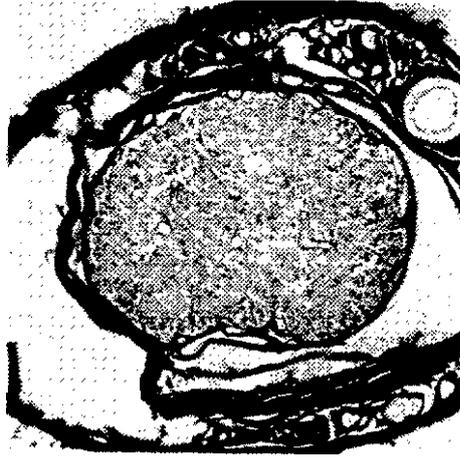
【図7C】

FIG. 7C



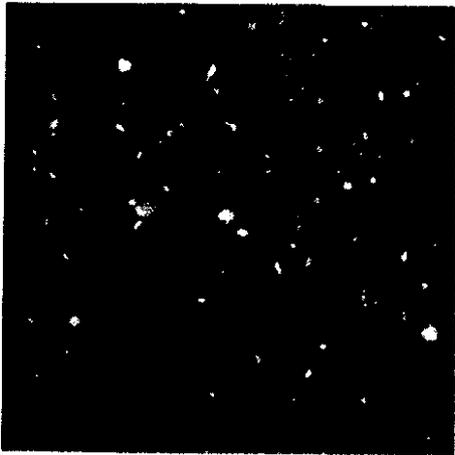
【図7D】

FIG. 7D



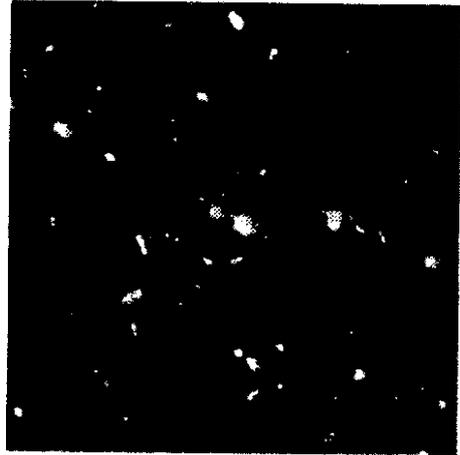
【図8A】

FIG. 8A



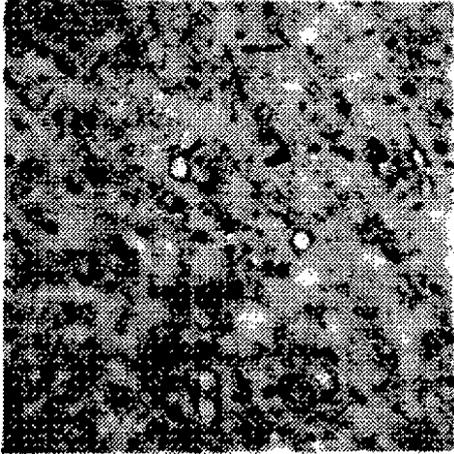
【図8B】

FIG. 8B



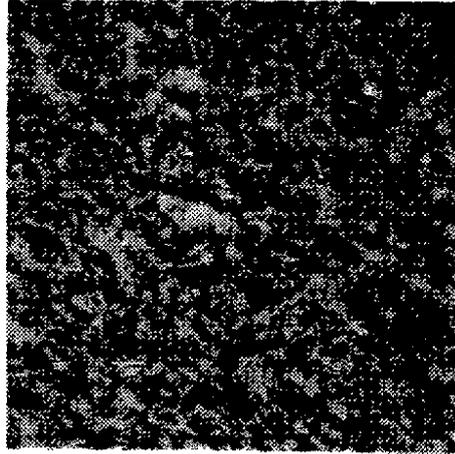
【図 8 C】

FIG. 8C



【図 8 D】

FIG. 8D



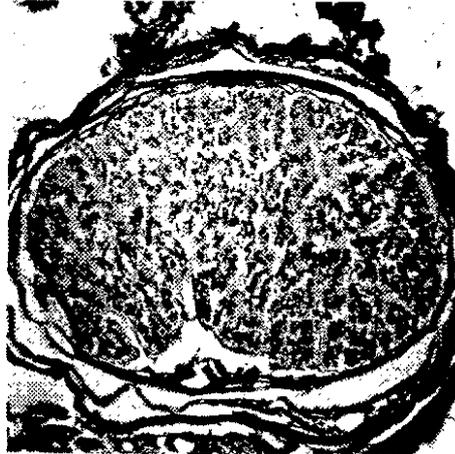
【図 9 A】

FIG. 9A



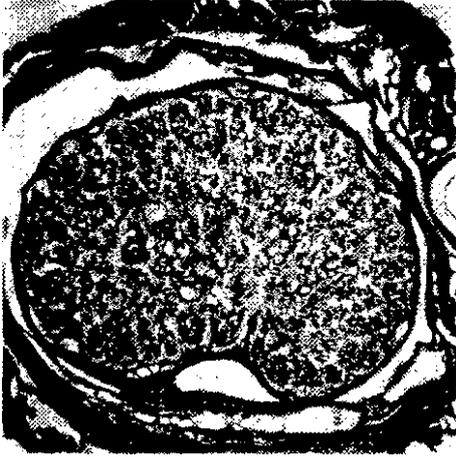
【図 9 B】

FIG. 9B



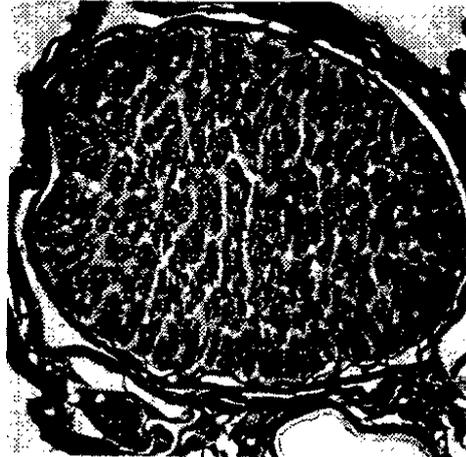
【 9 C】

FIG. 9C



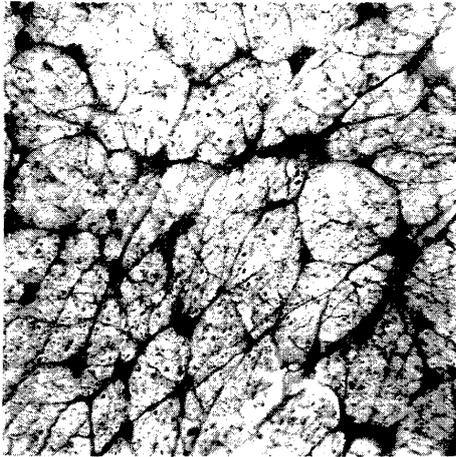
【 9 D】

FIG. 9D



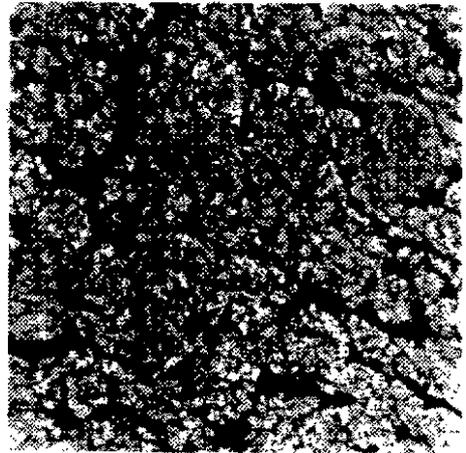
【 1 0】

FIG. 10



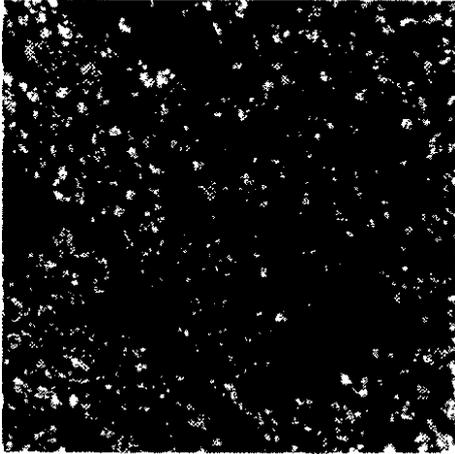
【 1 1 A】

FIG. 11A



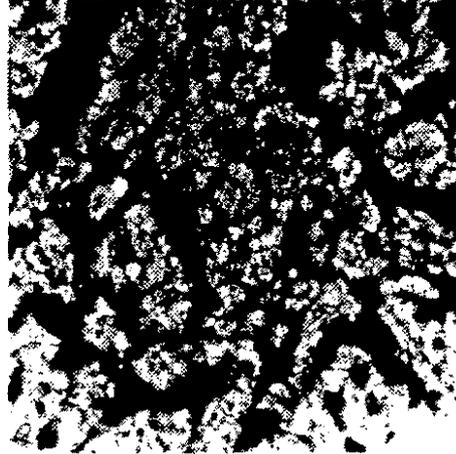
【図 11 B】

FIG. 11B



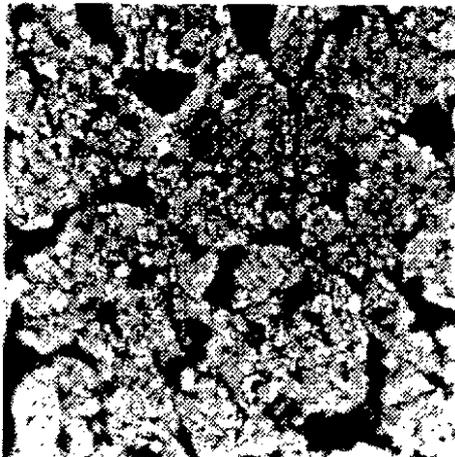
【図 11 C】

FIG. 11C



【図 11 D】

FIG. 11D



【図 12】

FIG. 12A

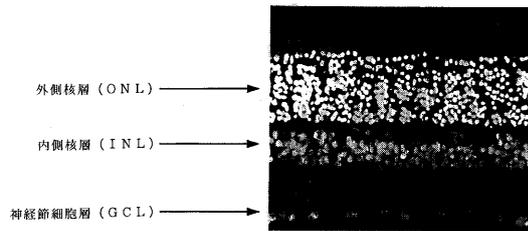


FIG. 12B

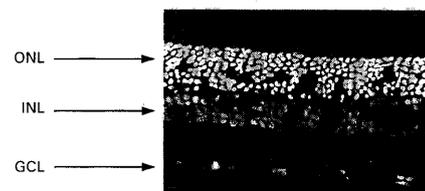
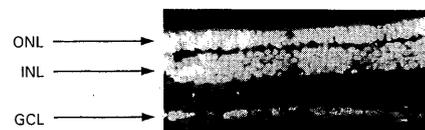


FIG. 12C



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 403/06 (2006.01)
C 0 7 D 405/12 (2006.01)
C 0 7 D 409/12 (2006.01)
C 0 7 D 413/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/40 (2006.01)
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)
A 6 1 K 31/41 (2006.01)
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
A 6 1 K 31/445 (2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)
A 6 1 K 38/22 (2006.01)
A 6 1 P 17/14 (2006.01)
A 6 1 P 21/04 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/02 (2006.01)
A 6 1 P 25/04 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)

F I

C 0 7 D 403/06
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 409/12
 C 0 7 D 413/04
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/4025
 A 6 1 K 31/41
 A 6 1 K 31/4192
 A 6 1 K 31/4196
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/445
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 37/24
 A 6 1 P 17/14
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 27/02

(74)代理人 100084146

弁理士 山崎 宏

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(74)代理人 100138911

弁理士 櫻井 陽子

(74)代理人 100146259

弁理士 橋本 諭志

(72)発明者 ハミルトン、 グレゴリー エス .

アメリカ合衆国 2 1 2 2 8 メリーランド州 ケイトンズヴィル フレデリック ロード 6 5
 0 1

(72)発明者 ノーマン、 マーク エイチ .

アメリカ合衆国 9 1 3 6 0 カリフォルニア州 サウザンド オークス シャドウ ヒル サー
 クル 3 0 3 8

(72)発明者 ウー、 ヨン - キアン

アメリカ合衆国 2 1 0 0 4 メリーランド州 コロンビア パーリー コーン ロウ 6 5 1 0

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特表2002 - 522478 (JP, A)

特表2001 - 516767 (JP, A)

特表2002 - 516905 (JP, A)

国際公開第98 / 037885 (WO, A1)

国際公開第98/013343(WO, A1)

国際公開第96/040633(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 207/00

C07D 211/00

C07D 401/00

C07D 403/00

C07D 405/00

C07D 409/00

C07D 413/00

C07D 417/00

A61K 31/33-33/44

A61P 1/00-43/00

CAplus/REGISTRY(STN)