

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年3月18日(2021.3.18)

【公表番号】特表2020-508356(P2020-508356A)

【公表日】令和2年3月19日(2020.3.19)

【年通号数】公開・登録公報2020-011

【出願番号】特願2019-567501(P2019-567501)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 27/06 (2006.01)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/02 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/4425 (2006.01)
A 6 1 K 31/44 (2006.01)
A 6 1 K 31/415 (2006.01)
A 6 1 K 31/426 (2006.01)
A 6 1 K 31/53 (2006.01)
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)
A 6 1 K 31/404 (2006.01)
A 6 1 K 31/505 (2006.01)
A 6 1 K 31/52 (2006.01)
A 6 1 K 31/536 (2006.01)
A 6 1 K 31/381 (2006.01)
A 6 1 K 31/42 (2006.01)
A 6 1 K 31/433 (2006.01)
A 6 1 K 31/423 (2006.01)
A 6 1 K 31/428 (2006.01)
A 6 1 K 31/185 (2006.01)
A 6 1 K 31/196 (2006.01)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4196
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 25/02 1 0 1
A 6 1 P 43/00

A	6	1	K	31/4425
A	6	1	K	31/44
A	6	1	K	31/415
A	6	1	K	31/426
A	6	1	K	31/53
A	6	1	K	31/4184
A	6	1	K	31/404
A	6	1	K	31/505
A	6	1	K	31/52
A	6	1	K	31/536
A	6	1	K	31/381
A	6	1	K	31/42
A	6	1	K	31/433
A	6	1	K	31/423
A	6	1	K	31/428
A	6	1	K	31/185
A	6	1	K	31/196
A	6	1	K	31/519

【手續補正書】

【提出日】令和3年2月4日(2021.2.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

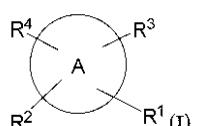
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式 T の化合物

【化 1 】



またはその医薬的に許容できる塩を含む、アミロイド凝集体を特徴とする疾患を処置するための医薬組成物

「式中：

環 A は、6員アリール、または1～3個の窒素ヘテロ原子を含む6員ヘテロアリールであり：

R^1 は、 $-(C_0-C_6\text{アルキレン})-S(O)_2-OH$ 、 $-(C_2-C_6\text{アルケニレン})-S(O)_2-OH$ 、および $-(C_2-C_6\text{アルキニレン})-S(O)_2-OH$ から選択され：

R^2 は、水素、- C_1 - C_4 アルキル、- O - C_1 - C_4 アルキル、- (C_0 - C_6 アルキレン) - N (R^5) (R^6)、- (C_0 - C_6 アルキレン) - C (O) - N (R^5) (R^6)、- (C_0 - C_6 アルキレン) - C (O) - O H、- (C_0 - C_6 アルキレン) - C (O) - O - (C_1 - C_4 アルキル) - 、- (C_2 - C_6 アルケニレン) - N (R^5) (R^6)、- (C_2 - C_6 アルケニレン) - C (O) - N (R^5) (R^6)、- (C_2 - C_6 アルケニレン) - C (O) - O H、- (C_2 - C_6 アルケニレン) - C (O) - O - (C_1 - C_4 アルキル)、- (C_2 - C_6 アルキニレン) - N (R^5) (R^6)、- (

$C_2 - C_6$ アルキニレン) - $C(O)$ - $N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - $C(O)$ - OH 、 - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - $C(O)$ - $O - (C_1 - C_4$ アルキル)、 - ($C_2 - C_6$ アルケニレン) - アリール - $N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルケニレン) - アリール - $C(O)$ - $N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - アリール - $C(O)$ - OH 、 - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - アリール - $N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - アリール - $C(O)$ - $N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - アリール - $C(O)$ - OH 、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - $S(O)_2 - OH$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルケニレン) - $S(O)_2 - OH$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - $S(O)_2 - OH$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - アリール - $S(O)_2 - OH$ 、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - アリール、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - ヘテロアリール、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - カルボサイクリルから選択され、その際、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - アリール、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - ヘテロアリール、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - ヘテロサイクリル、および - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - カルボサイクリルのいずれかの $C_0 - C_6$ アルキレン部分における最大3つのメチレン単位は、場合により、独立して - $S -$ 、 - $O -$ 、 - $NH -$ 、または - $N(C_1 - C_4$ アルキル) - で置き換えられていてもよく； R^2 のいずれかのアリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、またはカルボサイクリル部分は、場合により、独立してハロ、オキソ、 - CN 、 - OH 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 - $O - (C_1 - C_4$ アルキル)、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - $N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - $C(O) - OH$ 、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - $C(O) - O - (C_1 - C_4$ アルキル)、 - ($C_2 - C_6$ アルケニレン) - $N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルケニレン) - $C(O) - OH$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルケニレン) - $C(O) - O - (C_1 - C_4$ アルキル)、 - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - $N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - $C(O) - OH$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - $C(O) - O - (C_1 - C_4$ アルキル)、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - $S(O)_2 - OH$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルケニレン) - $S(O)_2 - OH$ 、および - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - アリール - $S(O)_2 - OH$ から選択される最大4つの置換基で置換されていてもよく；

R^3 は、環A中の炭素 - 環原子に結合した置換基であり、水素、ハロゲン、 - CN 、 - OH 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - $N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - $C(O) - N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - $C(O) - OH$ 、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - $C(O) - O$ - $(C_1 - C_4$ アルキル)、 - ($C_2 - C_6$ アルケニレン) - $N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルケニレン) - $C(O) - N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルケニレン) - $C(O) - OH$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルケニレン) - $C(O) - O - (C_1 - C_4$ アルキル)、 - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - $N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - $C(O) - N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - $C(O) - OH$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - $C(O) - O - (C_1 - C_4$ アルキル)、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - アリール - $N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_0 - C_6$ アルキレン) - アリール - $C(O) - OH$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルケニレン) - アリール - $N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルケニレン) - アリール - $C(O) - OH$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルケニレン) - アリール - $N(R^5)(R^6)$ 、 - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - アリール - $C(O) - OH$ 、および - ($C_2 - C_6$ アルキニレン) - アリール - $C(O) - OH$ から選択され；

R^4 は、水素、 - OH 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $N(R^5)(R^6)$ 、およびフェニル(

場合によりハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい)から選択され; R³およびR⁴が、隣接する環原子に結合している場合、R³とR⁴は場合により一緒にになって環Aに縮合した炭素環、アリール、複素環またはヘテロアリールを形成していてもよく、その際、炭素環、アリール、複素環またはヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロ、オキソ、-CN、-OH、C₁-C₄アルキル、-O-(C₁-C₄アルキル)、-(C₀-C₆アルキレン)-N(R⁵)(R⁶)、-(C₀-C₆アルキレン)-C(O)-N(R⁵)(R⁶)、-(C₀-C₆アルキレン)-C(O)-OH、-(C₀-C₆アルキレン)-C(O)-O-(C₁-C₄アルキル)、-(C₂-C₆アルケニレン)-N(R⁵)(R⁶)、-(C₂-C₆アルケニレン)-C(O)-N(R⁵)(R⁶)、-(C₂-C₆アルケニレン)-C(O)-OH、-(C₂-C₆アルケニレン)-C(O)-O-(C₁-C₄アルキル)、-(C₂-C₆アルキニレン)-N(R⁵)(R⁶)、-(C₂-C₆アルキニレン)-C(O)-N(R⁵)(R⁶)、-(C₂-C₆アルキニレン)-C(O)-OH、-(C₂-C₆アルキニレン)-C(O)-O-(C₁-C₄アルキル)、-(C₀-C₆アルキレン)-S(O)₂-OH、-(C₂-C₆アルケニレン)-S(O)₂-OH、および-(C₀-C₆アルキレン)-アリールから選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、その際、置換基のアリール部分は、場合により、独立して-S(O)₂-OHおよび-N(R⁵)(R⁶)から選択される1または2つの置換基で置換されていてもよく;

各 R^5 は、独立して、水素、-C(O)- (C₁-C₄アルキル)、および-C₁-C₄アルキルから選択され；

各 R^6 は、独立して、水素、- C_1 - C_4 アルキル、- (C_0 - C_4 アルキレン) - カルボサイクル、- (C_0 - C_4 アルキレン) - アリール、- (C_0 - C_4 アルキレン) - ヘテロサイクル、および- (C_0 - C_4 アルキレン) - ヘテロアリールから選択され、その際、 R^6 のカルボサイクリル、アリール、ヘテロアリール、または - ヘテロサイクリル部分は、独立してハロゲン、- CN 、- OH 、- $COOH$ 、- $CONH_2$ 、および C_1 - C_3 アルキルから選択される最大 4 つの置換基でさらに置換されていてもよく；あるいは R^5 と R^6 は一緒に、場合によりハロゲン、オキソ、- NH_2 、- NH (C_1 - C_4 アルキル)、- $N(C_1$ - C_4 アルキル) $_2$ 、- CN 、- OH 、- $COOH$ 、- $CONH_2$ 、および C_1 - C_3 アルキルから選択される 1 以上の基で置換されていてもよい複素環またはヘテロ芳香環を形成している；

ただし、化合物は 2 より多い $-S(O)_2-$ OH 部分構造を含まない]。

【請求項2】

R¹ は環炭素に結合し、-S(O)₂-OH および -CH₂-S(O)₂-OH から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

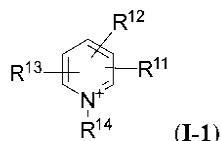
【請求項3】

R²は環炭素に結合し、-NH₂、-CH₂NH₂、-C(O)NH₂、および-COOHから選択される、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

化合物が構造式 I - 1 を有するか、あるいはその医薬的に許容できる塩である。

【化 2】



「式中：

R^{1-1} は、 $- (C_9 - C_4 \text{ アルキレン}) - SO_3^-$ であり；

R¹⁻² は、水素、- (C₀ - C₄ アルキレン) - アリール、- (C₀ - C₄ アルキレン) - ヘテロアリール、- (C₀ - C₄ アルキレン) - カルボサイクリル、および- (C₀ - C₄ アルキレン) - ヘテロカルボサイクリル。

- C_4 アルキレン) - ヘテロサイクリルから選択され；
 R^{1-3} は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、(C_0 - C_6 アルキレン) - NH_2 、および(C_0 - C_6 アルキレン) - $C(O)$ - NH_2 から選択され；
 R^{1-4} は、 C_1 - C_4 アルキルである]

請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

R^3 および R^4 は環 A と一緒にになって二環式の第四級窒素を含む環系を形成している、請求項 1 に記載の医薬組成物。

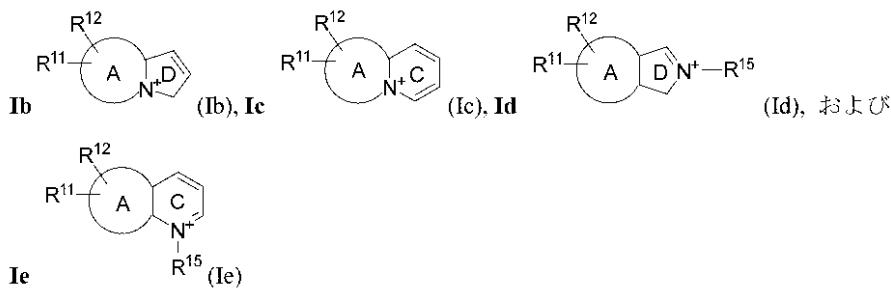
【請求項 6】

第四級窒素が C_1 - C_4 アルキルで置換されている、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

化合物が式：

【化 3】



またはその医薬的に許容できる塩

【式中】

環 C は、 R^3 と R^4 が一緒になることにより形成された環であり、その際、環 C は場合により第四級窒素のほかに 1 ~ 2 個の環窒素原子を含んでいてもよく；

環 D は、 R^3 と R^4 が一緒になることにより形成された環であり、その際、環 D は場合により第四級窒素のほかに S、O および N から選択される 1 ~ 2 個の環ヘテロ原子を含んでいてもよく；

R^{1-1} は、- (C_0 - C_4 アルキレン) - SO_3^- であり；

R^{1-2} は、水素、- (C_0 - C_4 アルキレン) - アリール、- (C_0 - C_4 アルキレン) - ヘテロアリール、- (C_0 - C_4 アルキレン) - カルボサイクリル、および - (C_0 - C_4 アルキレン) - ヘテロサイクリルから選択され；

R^{1-5} は、 C_1 - C_4 アルキルである]

から選択される、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

環 A は、ピリジンおよびピリミジンから選択され；

R^1 は、- (C_0 - C_4 アルキレン) - $S(O)_2-OH$ 、- (C_2 - C_4 アルケニレン) - $S(O)_2-OH$ 、および - (C_2 - C_4 アルキニレン) - $S(O)_2-OH$ から選択され；

R^2 は、- (C_0 - C_6 アルキレン) - NH_2 、- (C_2 - C_4 アルケニレン) - NH_2 、および - (C_2 - C_4 アルキニレン) - NH_2 から選択され；

R^3 は、水素および C_1 - C_6 アルキルから選択され；

R^4 は、水素である；

請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

R^1 は - $S(O)_2-OH$ であり； R^2 は - NH_2 である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

環 A は C₁ - C₄ アルキルで置換された第四級窒素 - 環原子を含み ; R¹ は - SO₃ - である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

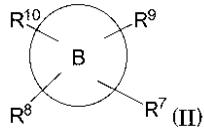
【請求項 1 1】

R¹ は -SO₃⁻ であり、R² はヘテロアリールおよびヘテロサイクリルから選択され；R² は第四級窒素 - 環原子を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

構造式 II の化合物：

【化 4】



またはその医薬的に許容できる塩を含む、アミロイド凝集体を特徴とする疾患を処置するための医薬組成物

[式中：

環 B は、1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロ芳香環であり、その際：

第1ヘテロ原子はN、またはSもしくはS(O)₂であり；

第2ヘテロ原子が存在すれば、それはNまたはOであり、その際、第1ヘテロ原子がSまたはS(O)である場合には第2ヘテロ原子はNであり；

第3ヘテロ原子が存在すれば、それはNである；

R^7 は、 $-(C_0-C_6\text{アルキレン})-S(O)_2-OH$ 、 $-(C_2-C_6\text{アルケニレン})-S(O)_2-OH$ 、および $-(C_2-C_6\text{アルキニレン})-S(O)_2-OH$ から選択され；

R⁸ は、水素、-C₁-C₄アルキル、-O-C₁-C₄アルキル、-(C₀-C₆アルキレン)-N(R¹1)(R¹2)、-(C₀-C₆アルキレン)-C(O)-OH、-(C₀-C₆アルキレン)-C(O)-O-(C₁-C₄アルキル)、-(C₂-C₆アルケニレン)-N(R¹1)(R¹2)、-(C₂-C₆アルケニレン)-C(O)-N(R¹1)(R¹2)、-(C₂-C₆アルケニレン)-C(O)-O-(C₁-C₄アルキル)、-(C₂-C₆アルキニレン)-N(R¹1)(R¹2)、-(C₂-C₆アルキニレン)-C(O)-N(R¹1)(R¹2)、-(C₂-C₆アルキニレン)-C(O)-O-(C₁-C₄アルキル)、-(C₂-C₆アルキニレン)-アリール-N(R¹1)(R¹2)、-(C₂-C₆アルキニレン)-アリール-C(O)-N(R¹1)(R¹2)、-(C₂-C₆アルキニレン)-アリール-N(R¹1)(R¹2)、-(C₂-C₆アルキニレン)-アリール-C(O)-OH、-(C₂-C₆アルキニレン)-アリール-C(O)-O-H、-(C₂-C₆アルキニレン)-アリール-S(O)₂-OH、-(C₂-C₆アルケニレン)-S(O)₂-OH、-(C₂-C₆アルキニレン)-アリール-S(O)₂-OH、-(C₂-C₆アルキニレン)-アリール-S(O)₂-OH、-(C₀-C₆アルキレン)-アリール、-(C₀-C₆アルキレン)-ヘテロアリール、-(C₀-C₆アルキレン)-ヘテロサイクリル、および-(C₀-C₆アルキレン)-カルボサイクリルから選択され、その際、-(C₀-C₆アルキレン)-アリール、-(C₀-C₆アルキレン)-ヘテロアリール、-(C₀-C₆アルキレン)-ヘテロサイクリル、または-(C₀-C₆アルキレン)-カルボサイクリルのいずれかのC₀-C₆アルキレン部分中の最大3つのメチレン単位は、場合により、独立して-S-、-O-、-NH-または-N(C₁-C₄アルキル)-で置き換えられていてもよく；R²のいずれかのアリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、またはカルボサイクリル部分は、場合により、独立して八口、オキソ、-CN

、 - O H、 C₁ - C₄ アルキル、 - O - (C₁ - C₄ アルキル)、 - (C₀ - C₆ アルキレン) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₀ - C₆ アルキレン) - C (O) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₀ - C₆ アルキレン) - C (O) - O - (C₁ - C₄ アルキル)、 - (C₂ - C₆ アルケニレン) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₂ - C₆ アルケニレン) - C (O) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₂ - C₆ アルケニレン) - C (O) - O H、 - (C₂ - C₆ アルケニレン) - C (O) - O - (C₁ - C₄ アルキル)、 - (C₂ - C₆ アルキニレン) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₂ - C₆ アルキニレン) - C (O) - O H、 - (C₂ - C₆ アルキニレン) - C (O) - O - (C₁ - C₄ アルキル)、 - (C₀ - C₆ アルキレン) - S (O)₂ - O H、 - (C₂ - C₆ アルキニレン) - S (O)₂ - O H、 および - (C₀ - C₆ アルキレン) - アリール - S (O)₂ - O H から選択される最大 4 つの置換基で置換されていてもよく；

R⁹ は、環 B 中の炭素 - 環原子に結合した置換基であり、水素、ハロゲン、 - C N、 - O H、 C₁ - C₆ アルキル、 C₁ - C₆ ハロアルキル、 - (C₀ - C₆ アルキレン) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₀ - C₆ アルキレン) - C (O) - O H、 - (C₀ - C₆ アルキレン) - C (O) - O - (C₁ - C₄ アルキル)、 - (C₂ - C₆ アルケニレン) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₂ - C₆ アルケニレン) - C (O) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₂ - C₆ アルケニレン) - C (O) - O H、 - (C₂ - C₆ アルケニレン) - C (O) - O - (C₁ - C₄ アルキル)、 - (C₂ - C₆ アルキニレン) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₂ - C₆ アルキニレン) - C (O) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₂ - C₆ アルキニレン) - C (O) - O H、 - (C₂ - C₆ アルキニレン) - C (O) - O - (C₁ - C₄ アルキル)、 - (C₀ - C₆ アルキレン) - アリール - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₀ - C₆ アルキレン) - アリール - C (O) - アリール - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₀ - C₆ アルキレン) - アリール - C (O) - O H、 - (C₂ - C₆ アルケニレン) - アリール - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₂ - C₆ アルケニレン) - アリール - C (O) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₂ - C₆ アルキニレン) - アリール - C (O) - N (R¹¹) (R¹²)、 および - (C₂ - C₆ アルキニレン) - アリール - C (O) - O H から選択され；

R¹⁰ は、水素、 - O H、 C₁ - C₄ アルキル、 N (R¹¹) (R¹²)、 およびフェニル（場合によりハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい）から選択され； R⁹ および R¹⁰ が、隣接する環原子に結合している場合、 R⁹ と R¹⁰ は場合により一緒にになって環 A に縮合した炭素環、アリール、複素環またはヘテロアリールを形成していてもよく、その際、炭素環、アリール、複素環またはヘテロアリールは、場合により、独立してハロ、オキソ、 - C N、 - O H、 C₁ - C₄ アルキル、 - O - (C₁ - C₄ アルキル)、 - (C₀ - C₆ アルキレン) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₀ - C₆ アルキレン) - C (O) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₀ - C₆ アルキレン) - C (O) - O H、 - (C₀ - C₆ アルキレン) - C (O) - O - (C₁ - C₄ アルキル)、 - (C₂ - C₆ アルケニレン) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₂ - C₆ アルケニレン) - C (O) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₂ - C₆ アルケニレン) - C (O) - O - (C₁ - C₄ アルキル)、 - (C₂ - C₆ アルキニレン) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₂ - C₆ アルキニレン) - C (O) - N (R¹¹) (R¹²)、 - (C₂ - C₆ アルキニレン) - C (O) - O H、 - (C₂ - C₆ アルキニレン) - C (O) - O - (C₁ - C₄ アルキル)、 - (C₀ - C₆ アルキレン) - S (O)₂ - O H、 - (C₂ - C₆ アルケニレン) - S (O)₂ - O H、 - (C₂ - C₆ アルキニレン) - S (O)₂ - O H、 および - (C₀ - C₆ アルキレン) - アリールから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく、その際、置換基のアリール部分は、場合により、独立して - S (O)₂ - O H および - N (R¹¹) (R¹²) から選択され

る 1 または 2 つの置換基で置換されていてもよく；

各 R^{1-4} は、独立して水素、-C(O)- (C₁-C₄ アルキル) および-C₁-C₄ アルキルから選択され；

各 $R^{1,2}$ は、独立して水素、- C_1 - C_4 アルキル、- (C_0 - C_4 アルキレン) - カルボサイクル、- (C_0 - C_4 アルキレン) - アリール、- (C_0 - C_4 アルキレン) - ヘテロサイクル、および - (C_0 - C_4 アルキレン) - ヘテロアリールから選択され、その際、 $R^{1,2}$ のカルボサイクリル、アリール、ヘテロアリール、または - ヘテロサイクリル部分は、独立してハロゲン、- CN 、- OH 、- $COOH$ 、- $CONH_2$ 、および C_1 - C_3 アルキルから選択される最大 4 つの置換基でさらに置換されていてもよく；あるいは $R^{1,1}$ と $R^{1,2}$ は一緒に、ハロゲン、オキソ、- NH_2 、- NH (C_1 - C_4 アルキル)、- $N(C_1$ - C_4 アルキル) $_2$ 、- CN 、- OH 、- $COOH$ 、- $CONH_2$ 、および C_1 - C_3 アルキルから選択される 1 以上の基で置換されていてもよい複素環またはヘテロ芳香環を形成している；

ただし、化合物は 2 より多い $-S(O)_2-$ OH 部分構造を含まない]。

【請求項 1 3】

R⁷ は - S (O)₂ - OH および - CH₂ - S (O)₂ - OH から選択される、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

R^8 は、環炭素に結合し、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、および $-COOH$ から選択される、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

R^8 は、-CH₂NH₂、-CH₂C(O)NH₂、および-CH₂COOH から選択される、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

R⁹ および R¹⁰ は環 B と一緒にになって二環式の第四級窒素を含む環系を形成している、請求項 1.2 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

【請求項 16】 第四級窒素が、置換可能であれば、C₁ - C₄アルキルで置換されている、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

化合物が構造式

化 5



を有するか、あるいはその医薬的に許容できる塩である

「式中：

環 C は、R⁹ と R¹⁰ が一緒にすることにより形成された環であり、その際、環 C は場合により、第四級窒素のほかに 1 ~ 2 個の環窒素原子を含んでいてもよく；

R^{1-1} は、 $- (C_9 - C_4 \text{ アルキレン}) - SO_3^-$ であり；

$R^{1,2}$ は、水素、- (C₀ - C₄ アルキレン) - アリール、- (C₀ - C₄ アルキレン) - ヘテロアリール、- (C₀ - C₄ アルキレン) - カルボサイクリル、および- (C₀ - C₄ アルキレン) - ヘテロサイクリルから選択され、

4 フルキレン) + ベンゼン
B 1 5 は C C アルキルで表す

請求項 1-6 に記載の医薬組成物

【請求項 10】

R⁷ は - SO₂ - OH であり； R⁸ は - NH₂ である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

R⁷ は - SO₂ - OH であり；環 B は水素に結合した環窒素を含む、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

R^7 は $-SO_3^-$ であり、 R^9 および R^{10} は環 B と一緒にになって二環式の第四級窒素を含む環系を形成している、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

R⁹とR¹⁰により形成された環が最大2つのC₁-C₄アルキル基で置換されている、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

化合物が、医薬的に許容できるキャリヤーをさらに含む医薬的に許容できる組成物中に配合されている、請求項1～22のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項24】

疾患が、アルツハイマー病（その家族性形態を含む）、ダウント症候群認知症、パーキンソン病、急性黄斑変性症（AMD）、網膜内障、封入体筋炎（IBM）、外傷性脳損傷、レビー小体認知症、ハンチントン病、ニーマン・ピック病C型、脳アミロイドアンギオパチー（CAA）、クロイツフェルト・ヤコブ病、AAアミロイドーシス、ALアミロイドーシス、ATTRアミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）、家族性アミロイド心筋障害（FAC）、老人性全身性アミロイドーシス、およびブリオン病から選択される、請求項1～22のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

疾患がアルツハイマー病である、請求項24に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 5 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 5 7 】
またはその医薬的に許容できる塩を投与する工程を含む、アミロイド凝集体を特徴とする

疾患を処

式中：

B は、1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロ芳香環であり

第1ヘテロ原子はN、またはSもしくはO₂であり；
第2ヘテロ原子が存在すれば、それはNまたはOであり、その際、第1ヘテロ原子が

たは $S(O)_2$ である場合には第 2 ヘテロ原子は

R^7 は、 $-(C_0-C_6\text{アルキレン})-S(O)_2-OH$ 、 $-(C_2-C_6\text{アルケニレン})-S(O)_2-OH$ 、および $-(C_2-C_6\text{アルキニレン})-S(O)_2-OH$ から

選択され； R^8 は、水素、- C_1 - C_4 アルキル、- $O - C_1 - C_4$ アルキル、- $(C_0 - C_6$ アルキレン) - $N(R^{11})(R^{12})$ 、- $(C_0 - C_6$ アルキレン) - $C(O) - N(R^{11})(R^{12})$ 、- $(C_0 - C_6$ アルキレン) - $C(O) - OH$ 、- $(C_0 - C_6$ アルキレン) - $C(O) - O - (C_1 - C_4$ アルキル) - 、- $(C_2 - C_6$ アルケニレン) - $N(R^{11})(R^{12})$ 、- $(C_2 - C_6$ アルケニレン) - $C(O) - N(R^{11})(R^{12})$ 、- $(C_2 - C_6$ アルケニレン) - $C(O) - OH$ 、- $(C_2 - C_6$ アルケニレン) - $C(O) - O - (C_1 - C_4$ アルキル)、- $(C_2 - C_6$ アルキニレン) - $N(R^{11})(R^{12})$ 、- $(C_2 - C_6$ アルキニレン) - $C(O) - N(R^{11})(R^{12})$ 、- $(C_2 - C_6$ アルキニレン) - $C(O) - OH$ 、- $(C_2 - C_6$ アルキニレン) - $C(O)$

O) - O - (C_1 - C_4 アルキル) 、 - (C_2 - C_6 アルケニレン) - アリール - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_2 - C_6 アルケニレン) - アリール - C (O) - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_2 - C_6 アルキニレン) - アリール - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_2 - C_6 アルキニレン) - アリール - C (O) - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_2 - C_6 アルキニレン) - アリール - C (O) - O H 、 - (C_2 - C_6 アルキニレン) - アリール - S (O) ₂ - O H 、 - (C_2 - C_6 アルケニレン) - S (O) ₂ - O H 、 - (C_2 - C_6 アルケニレン) - アリール - S (O) ₂ - O H 、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - アリール 、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - ヘテロアリール 、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - ヘテロサイクリル 、 および - (C_0 - C_6 アルキレン) - カルボサイクリルから選択され、その際、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - アリール 、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - ヘテロアリール 、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - ヘテロサイクリル、または - (C_0 - C_6 アルキレン) - カルボサイクリルのいずれかの C_0 - C_6 アルキレン部分中の最大3つのメチレン単位は、場合により、独立して - S - 、 - O - 、 - NH - または - N (C_1 - C_4 アルキル) - で置き換えられてもよく； R^2 のいずれかのアリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、またはカルボサイクリル部分は、場合により、独立してハロ、オキソ、 - CN 、 - O H 、 C_1 - C_4 アルキル 、 - O - (C_1 - C_4 アルキル) 、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - C (O) - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - C (O) - O - (C_1 - C_4 アルキル) 、 - (C_2 - C_6 アルケニレン) - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_2 - C_6 アルケニレン) - C (O) - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_2 - C_6 アルケニレン) - C (O) - O H 、 - (C_2 - C_6 アルケニレン) - C (O) - O - (C_1 - C_4 アルキル) 、 - (C_2 - C_6 アルキニレン) - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_2 - C_6 アルキニレン) - C (O) - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_2 - C_6 アルキニレン) - C (O) - O H 、 - (C_2 - C_6 アルキニレン) - C (O) - O - (C_1 - C_4 アルキル) 、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - S (O) ₂ - O H 、 - (C_2 - C_6 アルケニレン) - S (O) ₂ - O H 、 および - (C_0 - C_6 アルキレン) - アリール - S (O) ₂ - O H から選択される最大4つの置換基で置換されてもよく；

R^9 は、環B中の炭素-環原子に結合した置換基であり、水素、ハロゲン、 - CN 、 - O H 、 C_1 - C_6 アルキル 、 C_1 - C_6 ハロアルキル 、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - C (O) - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - C (O) - O H 、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - C (O) - O - (C_1 - C_4 アルキル) 、 - (C_2 - C_6 アルケニレン) - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_2 - C_6 アルケニレン) - C (O) - O H 、 - (C_2 - C_6 アルケニレン) - C (O) - O - (C_1 - C_4 アルキル) 、 - (C_2 - C_6 アルキニレン) - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_2 - C_6 アルキニレン) - C (O) - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_2 - C_6 アルキニレン) - C (O) - O H 、 - (C_2 - C_6 アルキニレン) - C (O) - O - (C_1 - C_4 アルキル) 、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - アリール - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - アリール - C (O) - アリール - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_0 - C_6 アルキレン) - アリール - C (O) - O H 、 - (C_2 - C_6 アルケニレン) - アリール - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_2 - C_6 アルケニレン) - アリール - C (O) - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_2 - C_6 アルケニレン) - アリール - C (O) - O H 、 - (C_2 - C_6 アルキニレン) - アリール - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 - (C_2 - C_6 アルキニレン) - アリール - C (O) - N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 および - (C_2 - C_6 アルキニレン) - アリール - C (O) - O H から選択され；

R^{10} は、水素、 - O H 、 C_1 - C_4 アルキル 、 N ($R^{1\ 1}$) ($R^{1\ 2}$) 、 およびフェニル（場合によりハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい）から選択され； R

⁹ および R^{1 0} が、隣接する環原子に結合している場合、R⁹ と R^{1 0} は場合により一緒にになって環 A に縮合した炭素環、アリール、複素環またはヘテロアリールを形成していてもよく、その際、炭素環、アリール、複素環またはヘテロアリールは、独立してハロ、オキソ、-CN、-OH、C₁-C₄アルキル、-O-(C₁-C₄アルキル)、-(C₀-C₆アルキレン)-N(R^{1 1})(R^{1 2})、-(C₀-C₆アルキレン)-C(O)-N(R^{1 1})(R^{1 2})、-(C₀-C₆アルキレン)-C(O)-OH、-(C₀-C₆アルキレン)-C(O)-O-(C₁-C₄アルキル)、-(C₂-C₆アルケニレン)-N(R^{1 1})(R^{1 2})、-(C₂-C₆アルケニレン)-C(O)-O-(C₁-C₄アルキル)、-(C₂-C₆アルキニレン)-N(R^{1 1})(R^{1 2})、-(C₂-C₆アルキニレン)-C(O)-N(R^{1 1})(R^{1 2})、-(C₂-C₆アルキニレン)-C(O)-OH、-(C₂-C₆アルキニレン)-C(O)-O-(C₁-C₄アルキル)、-(C₀-C₆アルキレン)-S(O)₂-OH、-(C₂-C₆アルキニレン)-S(O)₂-OH、-(C₂-C₆アルキニレン)-S(O)₂-OH、および-(C₀-C₆アルキレン)-アリールから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく、その際、置換基のアリール部分は、場合により、独立して-S(O)₂-OH および -N(R^{1 1})(R^{1 2}) から選択される 1 または 2 つの置換基で置換されていてもよく；

各 R^{1 1} は、独立して水素、-C(O)--(C₁-C₄アルキル) および -C₁-C₄アルキルから選択され；

各 R^{1 2} は、独立して水素、-C₁-C₄アルキル、-(C₀-C₄アルキレン)-カルボサイクル、-(C₀-C₄アルキレン)-アリール、-(C₀-C₄アルキレン)-ヘテロサイクル、および-(C₀-C₄アルキレン)-ヘテロアリールから選択され、その際、R^{1 2} のカルボサイクリル、アリール、ヘテロアリール、または -ヘテロサイクリル部分は、独立してハロゲン、-CN、-OH、-COOH、-CONH₂、および C₁-C₃アルキルから選択される最大 4 つの置換基でさらに置換されていてもよく；あるいは R^{1 1} と R^{1 2} は一緒に、ハロゲン、オキソ、-NH₂、-NH(C₁-C₄アルキル)、-N(C₁-C₄アルキル)₂、-CN、-OH、-COOH、-CONH₂、および C₁-C₃アルキルから選択される 1 以上の基で置換されていてもよい複素環またはヘテロ芳香環を形成している；

ただし、化合物は 2 より多い -S(O)₂-OH 部分構造を含まない]。