

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成20年9月4日 (2008.9.4)

【公表番号】特表2008-508289(P2008-508289A)

【公表日】平成20年3月21日 (2008.3.21)

【年通号数】公開・登録公報2008-011

【出願番号】特願2007-523724(P2007-523724)

【国際特許分類】

C 0 7 D 413/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

C 0 7 D 498/08 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/473 (2006.01)

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

A 6 1 K 31/27 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/4425 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/366 (2006.01)

A 6 1 K 31/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 K 31/13 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 413/06 C S P

A 6 1 K 31/496

C 0 7 D 498/08

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/473

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/27

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/4425

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/366

A 6 1 K 31/22

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/13

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成20年7月18日 (2008.7.18)

【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

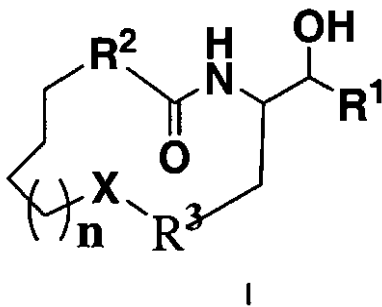
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

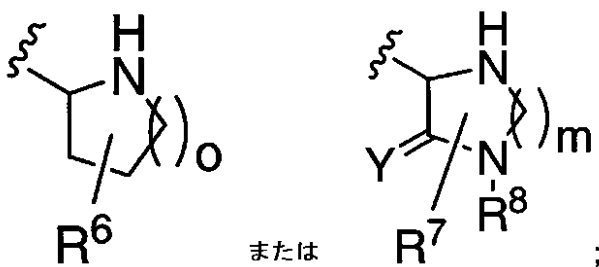
以下の構造式を有する化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩：

【化 1】



ここで、 $R^1$  は、

【化 2】



である；

$R^2$  は、 $-N(R^5)C(O)R^4$  - またはヘテロシクリレン環である；

$R^3$  は、アリーレン、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリレンまたはシクロアルキレンである；

$R^4$  は、アリーレン、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリレンまたはシクロアルキレンである；

$R^5$  は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキルである；

$R^6$  および  $R^7$  は、別個に、水素、 $-OH$ 、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アラルコキシ、ヘテロアラルコキシおよびアルコキシから選択されるが、但し、 $R^6$  および  $R^7$  が、 $-OH$ 、アラルコキシ、ヘテロアラルコキシおよびアルコキシであるとき、 $R^6$  および  $R^7$  は、環窒素に隣接した環炭素に結合されない；

$R^8$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O_2)R^9$  または  $-CN$  である；但し、 $Y$  が  $=O$  であるとき、 $R^8$  は、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O_2)R^9$  または  $-CN$  ではあり得ない；

$R^9$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルケニル、アルキニルまたは  $-N(R^{10})(R^{11})$  である；

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は、別個に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリルアルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から選択される；

または  $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、それらが結合する窒素と一緒に、3員～7員ヘテロシクリル環を形成する；

$R^{12}$  は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルア

ルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アルケニルまたはアルキニルである；

X は、O、S、C ( R <sup>5</sup> ) または NH である；

Y は、= O または ( H , H ) である；

m は、1、2 または 3 である；

n は、0、1、2 または 3 である；そして

o は、0、1、2 または 3 である；

ここで、各アルキルは、必要に応じて、1 個～3 個の部分で置換されており、該部分は、ハロ、アリール、シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、- NH ( アルキル )、- NH ( シクロアルキル )、- N ( アルキル ) <sub>2</sub>、カルボキシおよび - C ( O ) O - アルキルからなる群から選択される；そして

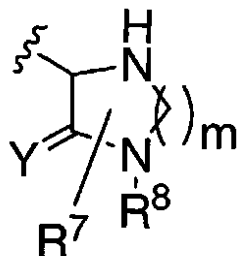
ここで、各アリーレン、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリレン、シクロアルキレン、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アラルコキシまたはヘテロアラルコキシは、必要に応じて、1 個～4 個の部分で置換されており、該部分は、- C F <sub>3</sub>、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルキルアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、アルキルヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、アシル、アロイル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオ、ヘテロアラルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、- C ( = N - C N ) - N H <sub>2</sub>、- C ( = N H ) - N H <sub>2</sub>、- C ( = N H ) - N H ( アルキル )、Y <sub>1</sub> Y <sub>2</sub> N -、Y <sub>1</sub> Y <sub>2</sub> N - アルキル -、Y <sub>1</sub> Y <sub>2</sub> N C ( O ) -、Y <sub>1</sub> Y <sub>2</sub> N S O <sub>2</sub> - および - S O <sub>2</sub> N Y <sub>1</sub> Y <sub>2</sub> からなる群から選択され、ここで、Y <sub>1</sub> および Y <sub>2</sub> は、同一または異なり得、そして別個に、水素、アルキル、アリール、シクロアルキルおよびアラルキルからなる群から選択されるが、但し、シクロアルキレンおよびヘテロシクリレンは、= O で置換できる、

化合物、あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

R <sup>1</sup> が、

【化 3】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R <sup>2</sup> が、- N ( R <sup>5</sup> ) C ( O ) R <sup>4</sup> - である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R <sup>3</sup> が、アリーレンである、請求項 1 に記載の化合物。

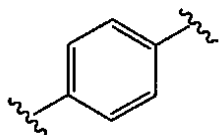
【請求項 5】

R <sup>3</sup> が、フェニレンまたはハロ置換フェニレンである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R <sup>3</sup> が、

【化 4】

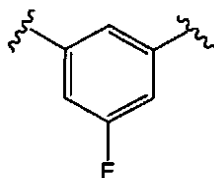


である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^3$  が、

【化 5】



である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 8】

$R^4$  が、アリーレンである、請求項 1 に記載の化合物。

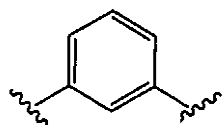
【請求項 9】

$R^4$  が、フェニレンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

$R^4$  が、

【化 6】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

$R^2$  が、ヘテロシクリレンである、請求項 1 に記載の化合物。

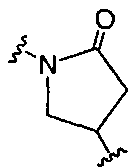
【請求項 12】

$R^2$  が、 $=O$  で置換したヘテロシクリレンである、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

$R^2$  が、

【化 7】



である、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

$R^5$  が、アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 15】

$R^5$  が、プロピルである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

$m$  が、2 であり、そして  $n$  が、1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

$R^7$  が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

X が、O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

Y が、O である、請求項 1 に記載の化合物。

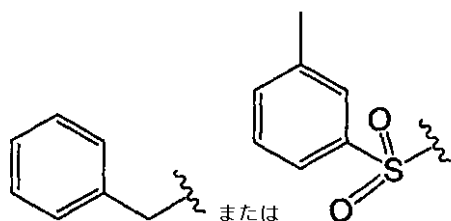
【請求項 20】

$R^8$  が、アラルキルまたは  $-S(O_2)R^9$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

$R^8$  が、

【化 8】

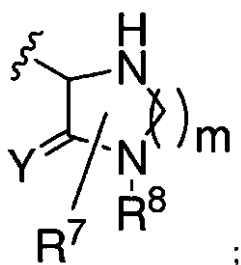


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 22】

$R^1$  が、

【化 9】



である；

$R^2$  が、 $-N(R^5)C(O)R^4$  - またはヘテロシクリレンである；

$R^3$  が、アリーレンである；

$R^4$  が、アリーレンまたはヘテロシクリレンである；

$R^5$  が、アルキルである；

$R^7$  が、水素である；

$R^8$  が、アラルキルまたは  $-S(O_2)R^9$  である；

m が、2 である；

n が、1 である；

X が、O である；

そして

Y が、O である、請求項 1 に記載の化合物。

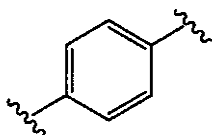
【請求項 23】

$R^3$  が、フェニレンまたはハロ置換フェニレンである、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

$R^3$  が、

【化 1 0】

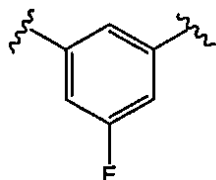


である、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

$R^3$  が、

【化 1 1】



である、請求項 2 4 に記載の化合物。

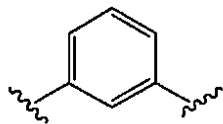
【請求項 2 6】

$R^4$  が、アリーレンである、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

$R^4$  が、

【化 1 2】



である、請求項 2 2 に記載の化合物。

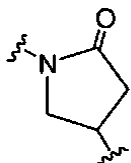
【請求項 2 8】

$R^2$  が、ヘテロシクリレン、または = O で置換したヘテロシクリレンである、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

$R^2$  が、

【化 1 3】



である、請求項 2 8 に記載の化合物。

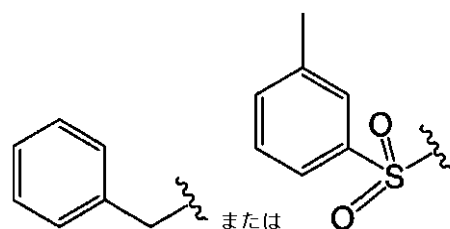
【請求項 3 0】

$R^5$  が、プロピルである、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

$R^8$  が、

【化 1 4】

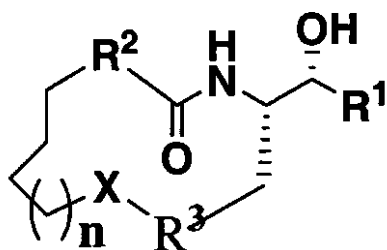


である、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

以下の立体化学構造を有する、請求項 1 に記載の化合物：

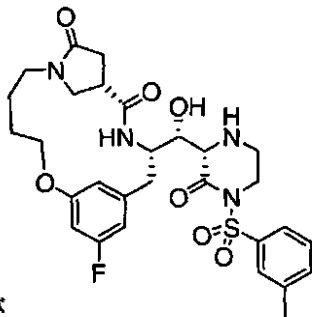
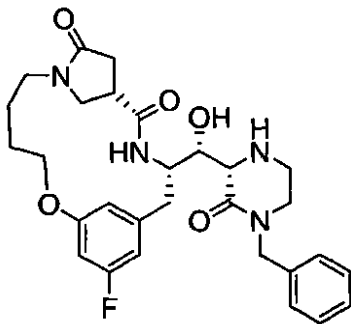
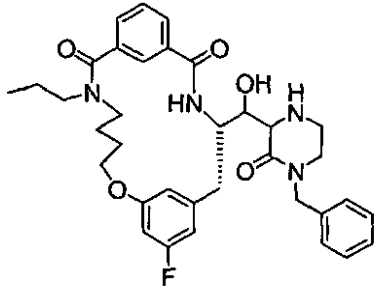
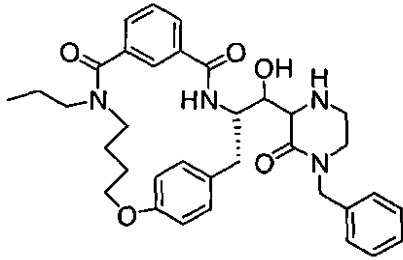
【化 1 5】



【請求項 3 3】

以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

## 【化 1 6】



および

## 【請求項 3 4】

精製した形態である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3 5】

単離した形態である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3 6】

請求項 1 に記載の化合物の有効量と、薬学的に受容可能な担体とを含有する、医薬組成物。

## 【請求項 3 7】

神経組織内、その上または周りにおける - アミロイドブラークの形成、あるいは形成および堆積を阻止するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物の有効量を含有する組成物。

## 【請求項 3 8】

認知症または神経変性疾患を治療するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物の有効量を含有する組成物。

## 【請求項 3 9】



アルツハイマー病が、治療される、請求項 38 に記載の組成物。

【請求項 40】

薬学的に有効な担体中にて、請求項 1 に記載の化合物の有効量と、コリンエステラーゼ阻害剤の有効量とを含有する、医薬組成物。

【請求項 41】

認知症または神経変性疾患を治療するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物の有効量を含有し、該組成物は、コリンエステラーゼ阻害剤の有効量と併用して投与するのに適している、組成物。

【請求項 42】

前記コリンエステラーゼ阻害剤が、アセチルコリンエステラーゼまたはブチリルコリンエステラーゼである、請求項 41 に記載の組成物。

【請求項 43】

前記コリンエステラーゼ阻害剤が、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、ピリドスチグミンおよびネオスチグミンからなる群から選択される、請求項 41 に記載の組成物。

【請求項 44】

認知症または神経変性疾患を治療するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物の有効量を含有し、該組成物は、抗炎症性化合物の有効量と併用して投与するのに適している、組成物。

【請求項 45】

前記抗炎症性化合物が、非ステロイド抗炎症薬である、請求項 44 に記載の組成物。

【請求項 46】

前記非ステロイド抗炎症薬が、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、フルルピプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナブメトン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、スリンダク、トルメチン、セレコキシブまたはロフェコキシブである、請求項 45 に記載の組成物。

【請求項 47】

認知症または神経変性疾患を治療するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物の有効量を含有し、該組成物は、 $\alpha$ -セクレターゼ阻害剤の有効量と併用して投与するのに適している、組成物。

【請求項 48】

認知症または神経変性疾患を治療するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物の有効量を含有し、該組成物は、HMG-C o A還元酵素阻害剤化合物の有効量と併用して投与するのに適している、組成物。

【請求項 49】

前記HMG-C o A還元酵素阻害剤化合物が、アトルバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチンまたはロスバスタチンである、請求項 48 に記載の組成物。

【請求項 50】

認知症または神経変性疾患を治療するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物の有効量を含有し、該組成物は、N-メチル-D-アスパラギン酸レセプターアンタゴニストの有効量と併用して投与するのに適している、組成物。

【請求項 51】

前記N-メチル-D-アスパラギン酸レセプターアンタゴニストが、メマンチンである、請求項 50 に記載の組成物。

【請求項 52】

認知症または神経変性疾患を治療するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物の有効量を含有し、該組成物は、抗アミロイド抗体の有効量と併用して投与するのに適している、組成物。