

【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24年11月29日 (2012.11.29)

【公表番号】特表2012-505855(P2012-505855A)

【公表日】平成24年3月8日 (2012.3.8)

【年通号数】公開・登録公報2012-010

【出願番号】特願2011-531474(P2011-531474)

【国際特許分類】

C 07 C 69/88 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 9/20 (2006.01)

A 61 K 9/28 (2006.01)

A 61 K 9/16 (2006.01)

A 61 K 9/48 (2006.01)

A 61 K 9/08 (2006.01)

A 61 K 9/10 (2006.01)

A 61 K 9/107 (2006.01)

A 61 K 9/12 (2006.01)

A 61 K 9/50 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 25/16 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

A 61 K 31/235 (2006.01)

C 12 Q 1/48 (2006.01)

【 F I 】

C 07 C 69/88 C S P

A 61 P 35/00

A 61 P 29/00

A 61 K 45/00

A 61 P 43/00 1 2 1

A 61 K 9/20

A 61 K 9/28

A 61 K 9/16

A 61 K 9/48

A 61 K 9/08

A 61 K 9/10

A 61 K 9/107

A 61 K 9/12

A 61 K 9/50

A 61 P 25/28

A 61 P 25/16

A 61 P 25/00

A 61 K 31/235

C 12 Q 1/48 Z N A Z

【手続補正書】

【提出日】平成24年10月10日(2012.10.10)

【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

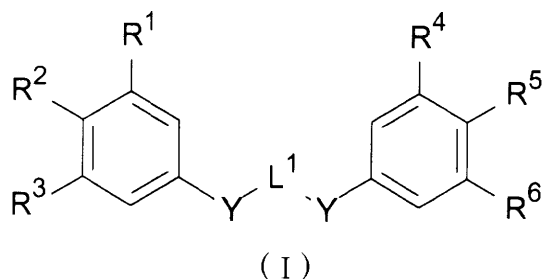
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)：

【化1】



[式中、

$R^{1-6}$ は、互いにそれぞれ独立して  $=H$ 、 $OH$ 、 $C_{1-8}$ アルコキシアルキレン、 $OMe$ 、 $Ac$ 、 $OAc$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $NO_2$ またはハロゲン、例えばFもしくはClであり得、ここで $R^{1-3}$ の間で隣接する2つの置換基は一緒になってジオキソールとなり得；

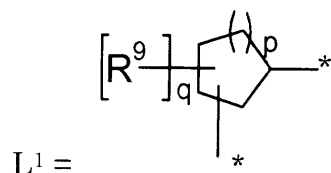
式中のYは、 $COO$ 、テトラゾール、 $OCO$ 、 $OCOO$ 、 $CONR^{10}$ 、 $NR^{10}CO$ 、 $OCONR^{10}$ 、 $NR^{10}COO$ 、 $NR^{10}CONR^{10}$ 、 $COCH_2CO$ 、 $COCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2CO$ 、 $CH_2COCH_2$ 、 $COOCH_2$ 、 $CONHCH_2$ 、 $CON-C_{1-6}$ アルキル $CH_2$ 、 $CONHCO$ 、 $CON-C_{1-6}$ アルキル $CO$ 、 $CH_2NHCH_2$ 、 $CH_2N-C_{1-6}$ アルキル $CH_2$ 、 $CH_2OCO$ 、 $CH_2NHCO$ 、 $CH_2N(C_{1-6}$ アルキル) $CO$ 、 $CH_2OCH_2$ 、 $CH_2SCH_2$ 、 $SO_2OCH_2$ 、 $SO_2NHCH_2$ 、および $SO_2N-C_{1-6}$ アルキル $CH_2$ （ここで、 $R^{10} = H$ 、 $C_{1-4}$ アルキルであり、 $R^{11} = C_{1-6}$ アルキル、 $CH_2$ である）からなる群から選択され；

式中の $L^1 = C_{1-8}$ アルキレン、好ましくは $C_{5-10}$ アルキレンであるか；または

式中の $L^1 = (CH_2)_n$ （ここでnは、2~10から選択される整数であり）であるか；または

式中：

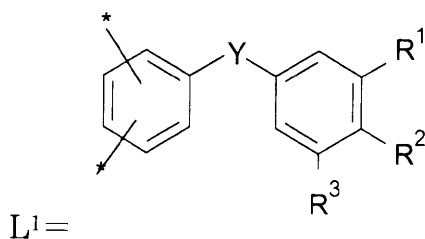
【化2】



であるか、または

式中：

【化3】



であり、

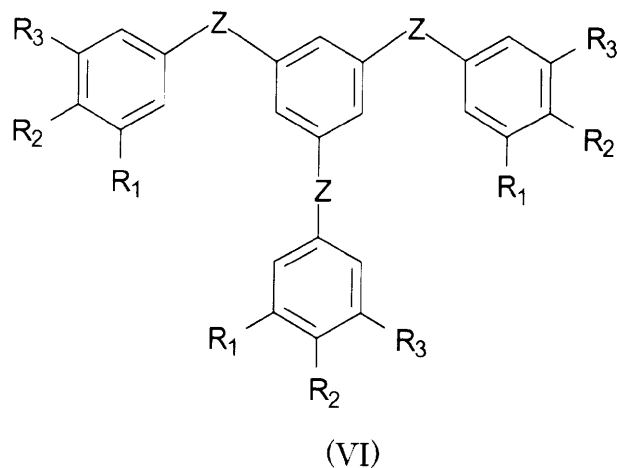
[ ここで、 $R^9$ は、OH、 $CO_2H$ または $NH_2$ からなる群から選択され、ここでqは、0、1、2または3から選択される整数であり、それぞれの基は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $CO_2H$ 、バニリン酸、アミンおよび $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で任意に置換されており、ここでpは、0、1、2または3から選択される整数である ] である ] であり得る ]

を有する化合物またはその立体異性体あるいはその医薬的に許容な付加塩、水和物または溶媒和物である化合物。

【請求項2】

一般式(VI)：

【化4】



[ 式中、Zは、 $COCH_2CO$ 、 $COCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2CO$ 、 $CH_2COCH_2$ 、 $COOCH_2$ 、 $CONHCH_2$ 、 $CON-C_{1-6}$ アルキル $CH_2$ 、 $CONHCO$ 、 $CON-C_{1-6}$ アルキル $CO$ 、 $CH_2NHCH_2$ 、 $CH_2N-C_{1-6}$ アルキル $CH_2$ 、 $CH_2OCO$ 、 $C_6H_5NHCO$ 、 $CH_2N(C_{1-6}$ アルキル) $CO$ 、 $CH_2OCH_2$ 、 $CH_2SCH_2$ 、 $SO_2OCH_2$ 、 $SO_2NHCH_2$ 、 $SO_2N-C_{1-6}$ アルキル $CH_2$ からなる群から選択され；

式中 $R^{1-3}$ は、互いにそれぞれ独立して=H、OH、ハロゲン、 $C_{1-8}$ アルコシアルキレン、O Me、Ac、OAc、 $C_{1-8}$ アルキル、 $NO_2$ であり得；

式中 $R^{1-3}$ の間の2つの隣接する置換基は、一緒になってジオキソールであり得る ]

を有する請求項1に記載の化合物。

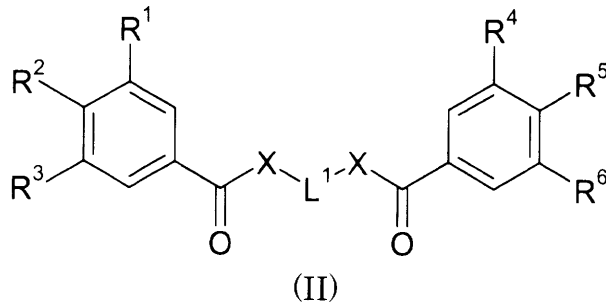
【請求項3】

化合物が：[3,5-ビス-[(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンゾイル)-オキシメチル]-フェニル]-メチル-4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンゾエート (DLT95)、[3,5-ビス[(4-ヒドロキシ-3-フルオロ-ベンゾイル)オキシメチル]-フェニル]-メチル-4-ヒドロキシ-3-フルオロ-ベンゾエート (DLT95-F)および[3,5-ビス-[(4-ヒドロキシ-3-クロロ-ベンゾイル)-オキシメチル]-フェニル]-メチル-4-ヒドロキシ-3-クロロ-ベンゾエート (DLT95-Cl)からなる群から選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

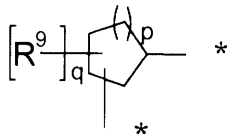
一般式(II)：

## 【化 5】



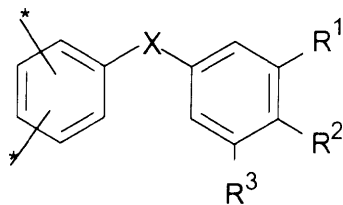
[ 式中、Xは、O、O-C<sub>1-6</sub>アルキル、NHおよびN-C<sub>1-6</sub>アルキルからなる群から選択され；  
 式中各R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、H、OH、C<sub>1-8</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アル  
 コキシ、およびハロゲン、例えばFおよびClからなる群から独立して選択され；  
 式中のL<sup>1</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキレン、

## 【化 6】



または

## 【化 7】



ここで星印は、記載されている一価 - または二価の基が、それが関連し、基を形成する部  
 位である構造に結合する点を示すために式中用いられており；

それぞれの基は、それぞれ独立して、C<sub>1-6</sub>アルキル、CO<sub>2</sub>H、バニリン酸、アミン、および  
 C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニルからなる群から選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基  
 で任意に置換されており、ここでpは、0、1、2または3から選択される整数であり；

ここでR<sup>9</sup>は、OH、CO<sub>2</sub>HおよびNH<sub>2</sub> からなる群から選択され、ここでqは、0、1、2または3  
 から選択される整数である ]

により定義される請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素であり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立し  
 て、水素、ヒドロキシまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシである請求項 1、2 または 4 のいずれか 1 つ  
 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素であり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立し  
 て、ヒドロキシまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシである請求項 1、2、4 または 5 のいずれか 1 つに  
 記載の化合物。

## 【請求項 7】

R<sup>1</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素であり、R<sup>2</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ独立してC<sub>1-6</sub>ア  
 ルコキシであり、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立してヒドロキシである、請求項 1、2 お  
 よび 4 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R^1$ および $R^4$ は、それぞれ独立して水素であり、 $R^2$ および $R^5$ は、それぞれ独立してメトキシであり、 $R^3$ および $R^6$ は、それぞれ独立してヒドロキシである請求項1、2または4～7のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項9】

Xが酸素である請求項1、2または4～8のいずれか1つに記載の化合物。

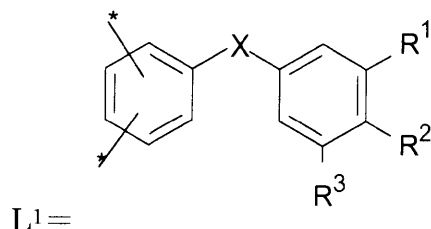
【請求項10】

XがNHである請求項1、2または4～9のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項11】

X =  $OCH_2$ であり、

【化8】

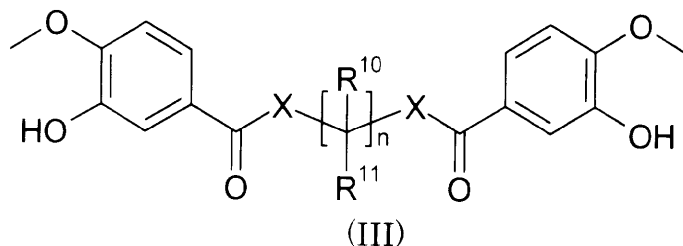


ここで星印は、記載されている一価 - または二価の基が、それが関連し、基を形成する部位である構造に結合する点を示すために式中用いられており、式中、 $R^1$ および $R^4$  = OMe、FまたはClであり、 $R^2$ および $R^5$  = OHであり、 $R^3$ および $R^6$  = Hである、請求項4に記載の化合物。

【請求項12】

式 (III) :

【化9】



[ 式中、Xは、O、 $O-C_{1-6}$ アルキル、NHおよび $N-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され；式中 n は、1、2、3、4、5、6、7および8から選択される整数であり、そして式中 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、それぞれ独立して、H、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、アミンおよびバニリン酸からなる群から選択される ]  
を有する、請求項1～4のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項13】

Xが酸素であり、 $R^{10}$  および $R^{11}$ が水素であり、かつnが2である、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

XがNHであり、 $R^{10}$  および $R^{11}$ が水素であり、かつnが2である請求項12に記載の化合物。

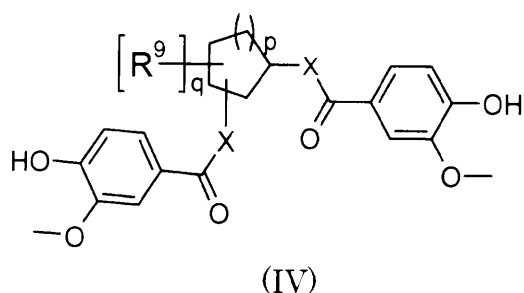
【請求項15】

エタン-1,2-ジイル ビス-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート)、プロパン-1,3-ジイル ビス-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート)、ブタン-1,4-ジイル ビス-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート)、ペンタン-1,5-ジイル ビス-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート)、ヘキサン-1,6-ジイル ビス-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート)からなる群から選択される、請求項13に記載の化合物。

## 【請求項 16】

式(IV)：

## 【化 10】



[式中、Xは、O、O-C<sub>1-6</sub>アルキル、NHおよびN-C<sub>1-6</sub>アルキルからなる群から選択され；  
式中p は、0、1、2または3から選択される整数であり；そして  
式中R<sup>9</sup>は、OH、CO<sub>2</sub>H、NH<sub>2</sub>からなる群から選択され、qは、0、1、2または3から選択される  
整数である]

を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 17】

Xが酸素であり、pが2であり、qが0である、請求項 14 に記載の化合物。

## 【請求項 18】

XがNHであり、pは2であり、qは0である、請求項 14 に記載の化合物。

## 【請求項 19】

トランス-シクロヘキサン-1,2-ジイル ビス-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート)；シス-シクロヘキサン-1,2-ジイル ビス-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート)；ラセミのシクロヘキサン-1,3-ジイル ビス-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート)；シス-シクロヘキサン-1,3-ジイル ビス-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート)；トランス-シクロヘキサン-1,3-ジイル ビス-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート)；シス-シクロヘキサン-1,4-ジイル ビス-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート)；トランス-シクロヘキサン-1,4-ジイル ビス-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート)；ラセミのシクロヘキサン-1,4-ジイル ビス-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート) からなる群から選択される、請求項 17 に記載の化合物。

## 【請求項 20】

化合物が、トランス-シクロヘキサン-1,2-ジイル ビス-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート)である、請求項 19 に記載の化合物。

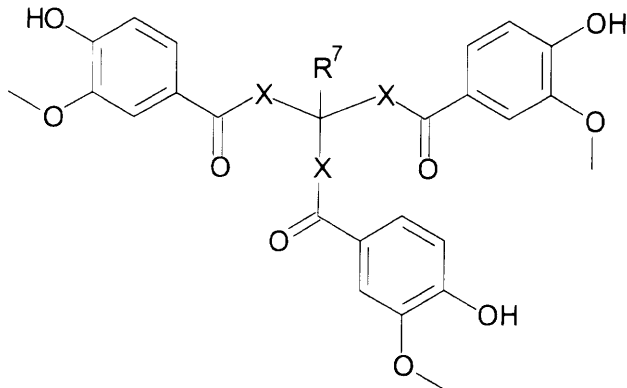
## 【請求項 21】

[2-[(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンゾイル)オキシメチル]フェニル]メチル 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンゾエート、6-(3,4-ジメトキシベンゾイル)オキシヘキシル 3,4-ジメトキシベンゾエート、1,4-オキシブタ-2-エニル-ビス(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート)、1,4-オキシブタ-2-インイル ビス(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート)、6-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-ベンゾイル)オキシヘキシル 3-ヒドロキシ-4-メトキシ-ベンゾエート、[3-[(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンゾイル)オキシメチル]フェニル]メチル 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンゾエート、2-[ビス[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンゾイル)オキシエチル]アミノ]エチル 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンゾエートおよび[7-[(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンゾイル)オキシメチル]-2,6-ジメチル-3,5-ジオキソ-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール-1-イル]メチル 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンゾエートからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 22】

式(V)：

## 【化 1 1】



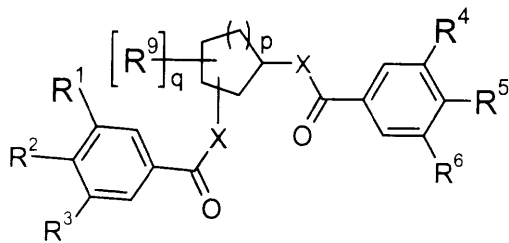
(V)

[ 式中、 $X$ は、 $O$ 、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 $NH$ および $N-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され；  
 式中 $R^7$ は、 $H$ 、 $CO_2H$ または $C_{1-6}$ アルキルから選択される ]  
 を有する、請求項 1 または 4 に記載の化合物。

## 【請求項 2 3】

式 (IIa)：

## 【化 1 2】



(IIa)

[ 式中、 $X$ は、 $O$ 、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 $NH$ 、 $N-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され；  
 式中各 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ は、 $H$ 、 $OH$ 、 $C_{1-8}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立して選択され；それぞれの基は、それぞれ独立して、アミド、アミン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $CO_2H$ 、バニリン酸および $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニルからなる群から選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基で任意に置換されている；  
 式中  $p$  は、0、1、2 または 3 から選択される整数であり；そして  
 式中 $R^9$  は、 $OH$ 、 $CO_2H$ 、 $NH_2$  からなる群から選択され；そして  
 式中  $q$  は、0、1、2 または 3 から選択される整数である ]  
 を有する化合物。

## 【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物および医薬的に許容な担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 2 5】

薬剤としての使用のための、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物または請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 6】

増殖性障害を治療するための、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 2 7】

増殖性障害を治療するための請求項 2 4 に記載の組成物。

## 【請求項 2 8】

酸化性的および炎症性障害を治療するための請求項 2 4 に記載の組成物。

## 【請求項 29】

1 以上の活性化合物と組み合わせて、該化合物または医薬組成物の投与前、投与後または連続して投与されるための請求項 24 に記載の組成物。

## 【請求項 30】

経口的に、例えば、錠剤、ラッカーを塗った錠剤、糖衣錠、顆粒、硬および軟ゼラチンカプセル、水性、アルコール性もしくは油性溶液、シロップ、エマルジョンもしくは懸濁液の形態で、または直腸的、例えば坐薬の形態で、非経口的、例えば、皮下、筋肉内もしくは静脈内注射もしくは点滴のための溶液の形態で、経皮的または局所投与、例えば、軟膏、チンキ剤、スプレーもしくは経皮吸収治療システムで、または吸入投与、鼻腔噴霧もしくはエアゾール混合物であるか、あるいは例えば、マイクロカプセル、植込錠または杆状体として投与される、請求項 24 に記載の組成物。

## 【請求項 31】

増殖性障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ピック病を治療するための物質、またはダウン症候群の症状を改善するための物質、Aurora A、BまたはCおよびDYRK1Aキナーゼの群から選択される 1 以上のキナーゼの活性を阻害する物質を識別し；上記の物質の存在下および非存在下における上記の 1 以上のキナーゼの活性を測定する方法（ここで、前記物質の存在下における酵素活性の減少は、阻害剤であることを示す）。

## 【請求項 32】

物質が、請求項 1～23 のいずれか 1 つに記載のジバニロイル誘導体である請求項 31 に記載の方法。

## 【請求項 33】

増殖性障害、アルツハイマー病、パーキンソン病またはピック病を治療するため、またはダウン症候群の症状を改善するための、請求項 1～23 のいずれか 1 つに記載の化合物。