

【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 0 7 C	69/88	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/28	(2006.01)
A 6 1 K	9/16	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/107	(2006.01)
A 6 1 K	9/12	(2006.01)
A 6 1 K	9/50	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/235	(2006.01)
C 1 2 Q	1/48	(2006.01)

【F I】

C 0 7 C	69/88	C S P
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/28	
A 6 1 K	9/16	
A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/107	
A 6 1 K	9/12	
A 6 1 K	9/50	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 K	31/235	
C 1 2 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

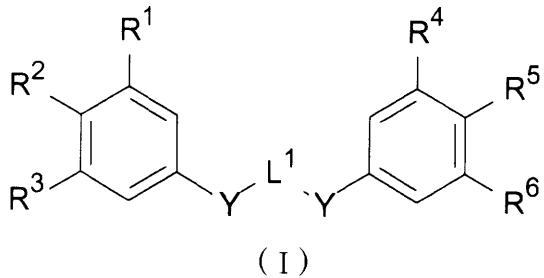
【補正の内容】

【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、NO₂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；

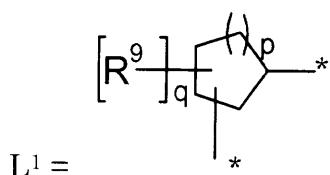
式中のYは、COO、テトラゾール、OCO、OCOO、CONR¹⁰、NR¹⁰CO、OCONR¹⁰、NR¹⁰COO、NR¹⁰C
ONR¹⁰、COCH₂CO、COCH₂CH₂、CH₂CH₂CO、CH₂COCH₂、COOCH₂、CONHCH₂、CON-C_{1~6}アルキルC
H₂、CONHCO、CON-C_{1~6}アルキルCO、CH₂NHCH₂、CH₂N-C_{1~6}アルキルCH₂、CH₂OCO、CH₂NHCO
、CH₂N(C_{1~6}アルキル)CO、CH₂OCH₂、CH₂SCH₂、SO₂OCH₂、SO₂NHCH₂、およびSO₂N-C_{1~6}アル
キルCH₂（ここで、R¹⁰=H、C_{1~4}アルキルであり、R¹¹=C_{1~6}アルキル、CH₂である）から
なる群から選択され；

式中のL¹=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L¹=(CH₂)_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：

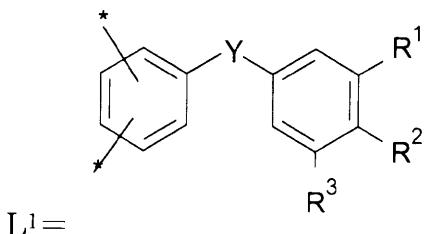
【化2】



であるか、または

式中：

【化3】



であり、

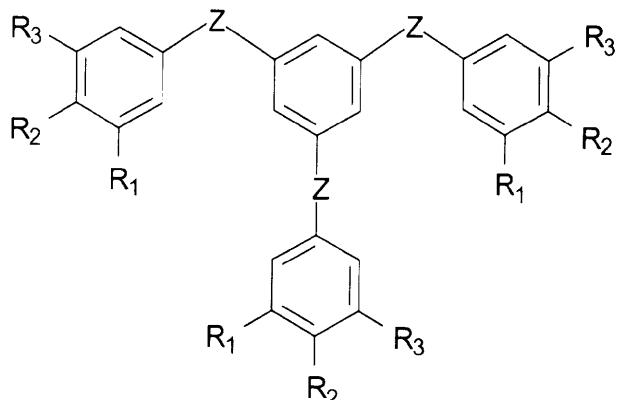
[ここで、R⁹は、OH、CO₂HまたはNH₂からなる群から選択され、ここでqは、0、1、2または3から選択される整数であり、それぞれの基は、C₁₋₆アルキル、CO₂H、バニリン酸、アミンおよびC₁₋₆アルキルオキシカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で任意に置換されており、ここでpは、0、1、2または3から選択される整数である]である]であり得る]

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】



(VI)

[式中、Zは、COCH₂CO、COCH₂CH₂、CH₂CH₂CO、CH₂COCH₂、COOCH₂、CONHCH₂、CON-C₁₋₆アルキルCH₂、CONHCO、CON-C₁₋₆アルキルCO、CH₂NHCH₂、CH₂N-C₁₋₆アルキルCH₂、CH₂OOC、CH₂NHCO、CH₂N(C₁₋₆アルキル)CO、CH₂OCH₂、CH₂SCH₂、SO₂OCH₂、SO₂NHCH₂、SO₂N-C₁₋₆アルキルCH₂からなる群から選択され；

式中R¹⁻³は、互いにそれぞれ独立して=H、OH、ハロゲン、C₁₋₈アルコキシアルキレン、OAc、Me₂Ac、OAc、C₁₋₈アルキル、NO₂であり得；

式中R¹⁻³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。

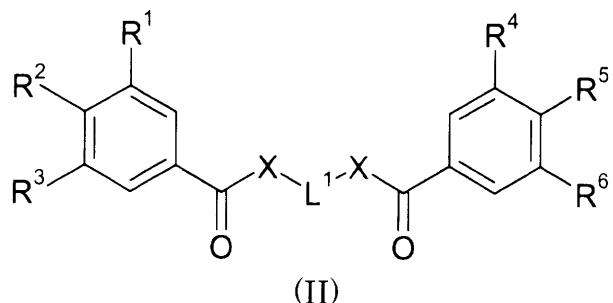
【請求項3】

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】

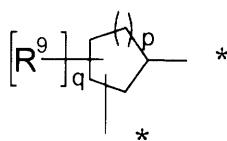
一般式(II)：

【化 5】



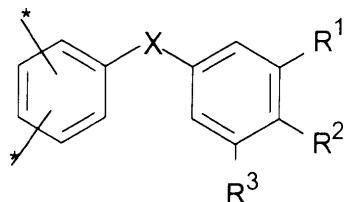
[式中、Xは、O、O-C₁₋₆アルキル、NHおよびN-C₁₋₆アルキルからなる群から選択され；式中各R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、H、OH、C₁₋₈アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、およびハロゲン、例えばFおよびClからなる群から独立して選択され；式中のL¹は、C₁₋₈アルキレン、

【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、C₁₋₆アルキル、CO₂H、バニリン酸、アミン、およびC₁₋₆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^9 は、OH、CO₂HおよびNH₂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】

R¹およびR⁴は、それぞれ独立して水素であり、R²、R³、R⁵およびR⁶は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシまたはC₁₋₆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】

R¹およびR⁴は、それぞれ独立して水素であり、R²、R³、R⁵およびR⁶は、それぞれ独立して、ヒドロキシまたはC₁₋₆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^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 C_{1-6} アルコキシであり、 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 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。

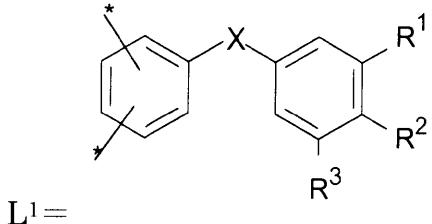
【請求項 10】

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】

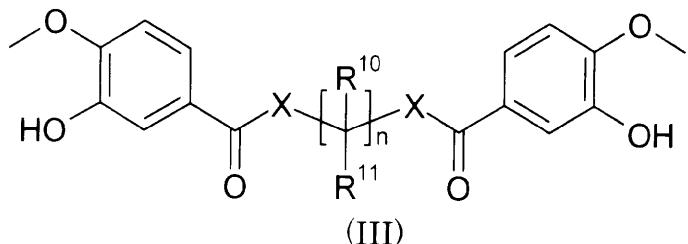


ここで星印は、記載されている一価 - または二価の基 が、それが関連し、基を形成する部位である構造に結合する点を示すために式中用いられており、式中、 R^1 および $R^4 = OMe$ 、F または Cl であり、 R^2 および $R^5 = OH$ であり、 R^3 および $R^6 = H$ である、請求項 4 に記載の化合物。

【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ノ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。

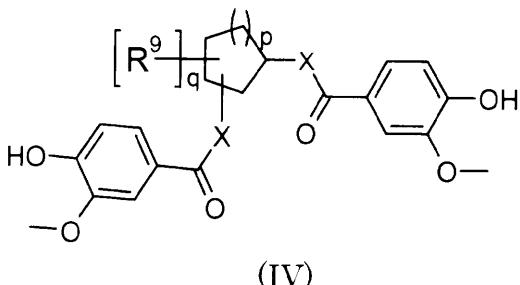
【請求項 15】

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-C₁₋₆アルキル、NHおよびN-C₁₋₆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R⁹は、OH、CO₂H、NH₂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。

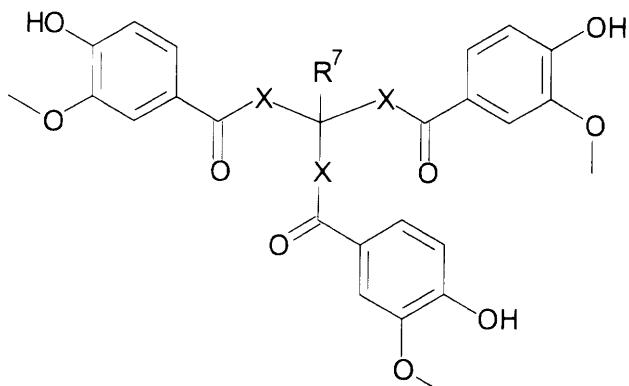
【請求項 21】

[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)オキシヘキシリル 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)オキシヘキシリル 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11】



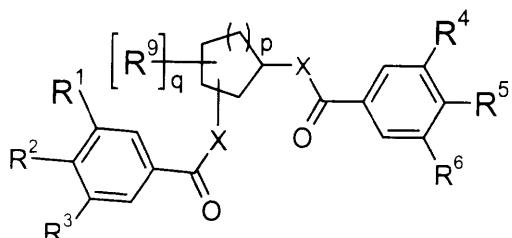
(V)

[式中、Xは、O、O-C₁₋₆アルキル、NHおよびN-C₁₋₆アルキルからなる群から選択され；式中R⁷は、H、CO₂HまたはC₁₋₆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23】

式(IIa)：

【化12】



(IIa)

[式中、Xは、O、O-C₁₋₆アルキル、NH、N-C₁₋₆アルキルからなる群から選択され；式中各R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶は、H、OH、C₁₋₈アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆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、C₁₋₆アルキル、CO₂H、バニリン酸およびC₁₋₆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R⁹は、OH、CO₂H、NH₂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24】

請求項1～23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25】

薬剤としての使用のための、請求項1～23のいずれか1つに記載の化合物または請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項26】

増殖性障害を治療するための、請求項1～23のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項27】

増殖性障害を治療するための請求項24に記載の組成物。

【請求項28】

酸化的および炎症性障害を治療するための請求項24に記載の組成物。

【請求項 2 9】

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 2 4に記載の組成物。

【請求項 3 0】

経口的に、例えば、ピル、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 2 4に記載の組成物。

【請求項 3 1】

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 3 2】

物質が、請求項 1 ~ 2 3 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 3 1に記載の方法。

【請求項 3 3】

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 ~ 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。