

【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25年5月23日 (2013.5.23)

【公表番号】特表2012-523418(P2012-523418A)

【公表日】平成24年10月4日 (2012.10.4)

【年通号数】公開・登録公報2012-040

【出願番号】特願2012-504788(P2012-504788)

【国際特許分類】

C 0 7 C 217/62 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/137 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 217/62 C S P

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 31/137

【手続補正書】

【提出日】平成25年3月27日 (2013.3.27)

【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

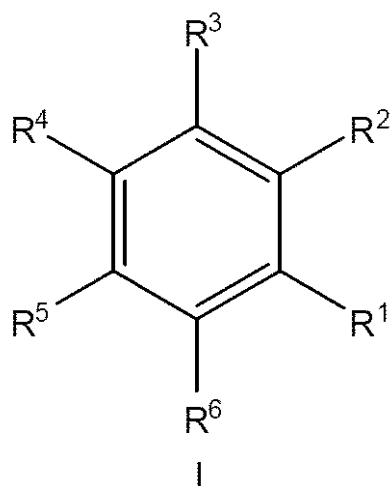
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 I の化合物

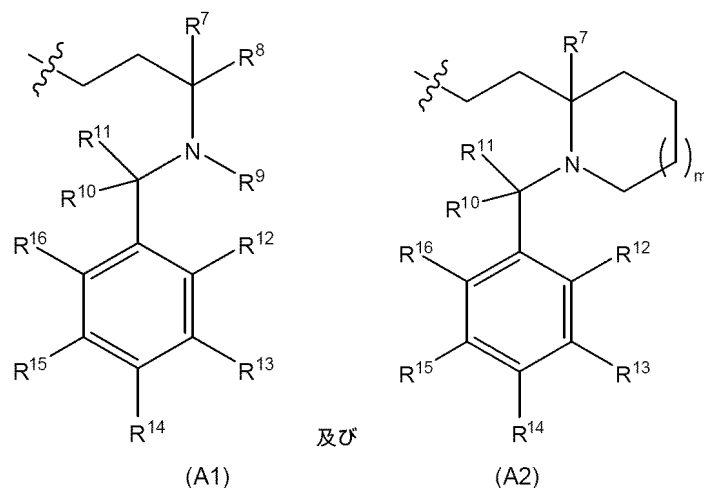
【化 1 9】



またはそれらの薬学的に許容可能な塩であって、

R¹ は (A 1) 及び (A 2) から選択されるものであり、

【化 20】



R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、それぞれ独立に、H、OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $NH(C_{3-7}$ シクロアルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、SH、 $S(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から選択されるものであり、

R^7 はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{3-7} シクロアルキルであり、

R^8 は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{3-7} シクロアルキルであり、

R^9 はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{3-7} シクロアルキルであり、

R^{10} はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{3-7} シクロアルキルであり、

R^{11} はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{3-7} シクロアルキルであり、

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 及び R^{16} は、それぞれ独立に、H、OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $NH(C_{3-7}$ シクロアルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、SH、 $S(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択されるものであり、

それぞれ R^a は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール及びヘテロシクロアルキルから選択されるものであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール及びヘテロシクロアルキルのそれぞれは、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、C

それぞれ R^b は、H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択されるものであり、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルのそれぞれは、OH、アミノ、ハロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから独立に選択された 1、2、3、4、または 5 つの置換基によって選択的に置換されるものであり、

または、R^c 及び R^d は、それらが結合する N 原子と共に、OH、アミノ、ハロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択された 1、2、3、4、または 5 つの置換基によって選択的に置換された 4 員環、5 員環、6 員環、または 7 員環ヘテロシクロアルキル基を形成し、

それぞれ R^{b 1} は、H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール

、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルのそれぞれは、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択された1、2、3、4、または5つの置換基によって選択的に置換され、

R^{c1} 及び R^{d2} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルのそれぞれは、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択された1、2、3、4、または5つの置換基によって選択的に置換され、

または、 R^{c1} 及び R^{d1} は、それらが結合するN原子と共に、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択された1、2、3、4、または5つの置換基によって選択的に置換された4員環、5員環、6員環、または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し、及び、

mは0、1または2であり、

ただし、

(a) R^1 が(A1)の部分であるとき、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 の2つは、OH、 C_{1-6} アルコキシ及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択され、及び、

(b) R^1 が(A1)の部分であるとき、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 及び R^{16} の少なくとも1つは、H以外である、

化学式Iの化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

4 - (3 - (4 - クロロベンジルアミノ)ブチル) - 2 - メトキシフェノールまたは4 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)ブチル) - 2 - メトキシフェノールである化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

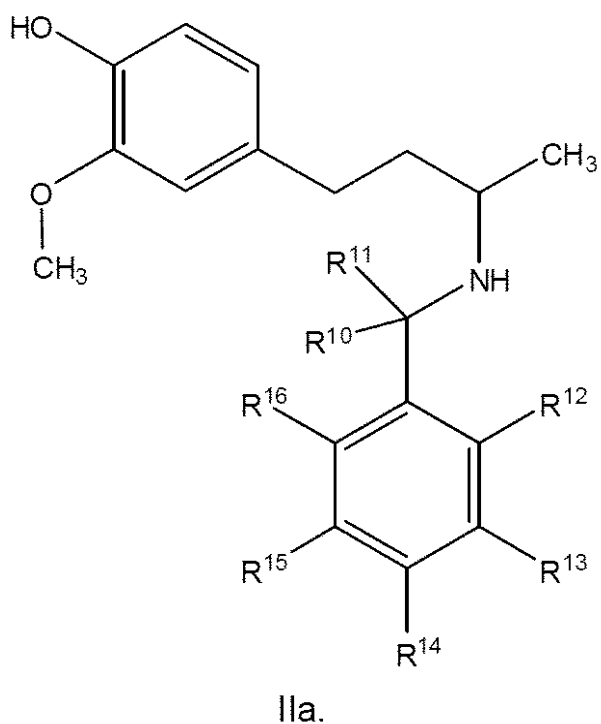
請求項2記載の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩において、前記化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩は、80重量%、90重量%、95重量%または99重量%よりも高い純度を有するものである、化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩

。

【請求項4】

化学式IIaの化合物からなる組成物、

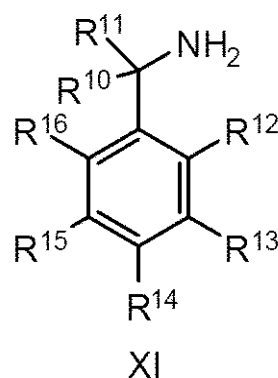
【化 2 5】



またはそれらの薬学的に許容可能な塩を調製するための方法であって、

(a) 化学式 II a の化合物を生成するために、反応性アミノ化条件下で、化学式 XI のアミンとショウガ油を反応させる工程、及び、

【化 2 6】



(b) 化学式 II a の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩を有する組成物を分離する工程であって、前記組成物は化学式 II a の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩の少なくとも 80 重量%、85 重量%、90 重量%または 95 重量%を有するものであり、

R^{10} は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{3-7} シクロアルキルであり、

R^{11} は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{3-7} シクロアルキルであり、

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 及び R^{16} は、それぞれ独立して、H、OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロ、CN、NO₂、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、NH₂、NH(C_{1-4} アルキル)、NH(C_{3-7} シクロアルキル)、N(C_{1-4} アルキル)₂、NHC(O)(C_{1-4} アル

キル)、SH、S(C₁₋₆アルキル)、C(O)OR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)₂R^{b1}、及び、S(O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択されるものであり、

それぞれR^{a1}は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルから独立に選択され、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルのそれぞれは、OH、CN、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから独立に選択された1、2、3、4または5つの置換基によって選択的に置換され、

それぞれR^{b1}は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルのそれぞれは、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから独立に選択された1、2、3、4または5つの置換基によって選択的に置換されるものであり、

R^{c1}及びR^{d2}は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルのそれぞれは、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから独立に選択された1、2、3、4または5つの置換基によって選択的に置換されるものであり、

または、R^{c1}及びR^{d1}は、それらが結合するN原子と共に、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択された1、2、3、4、または5つの置換基によって選択的に置換された4員環、5員環、6員環、または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し、及び、

mは0、1または2であり、

ただし、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵及びR¹⁶の少なくとも1つはH以外である

、方法。

【請求項 5】

(a) 粗生成物を製造するために、反応性アミノ化条件下で 4 - クロロベンジルアミンとショウガ油を反応させる工程であって、前記ショウガ油と前記 4 - クロロベンジルアミンの割合が、重量で約 3 : 1 である、前記反応させる工程と、

(b) 化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩の少なくとも 80 重量%、85 重量%、90 重量%または 95 重量%を有する組成物を分離させる工程と、

を有する方法によって形成される化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩であって、

前記化合物の $[M + H^+]$ の質量分析スペクトルは約 320.2 である、

化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

請求項 5 記載の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩において、前記化合物の 1H NMR (500 MHz、 $CDCl_3$) スペクトルは以下のピーク、7.30 ~ 7.24 (m)、6.81 (d)、6.66 ~ 6.62 (m)、4.25 (br s)、3.82 (s)、3.82 (d)、3.72 (d)、2.73 (m)、2.66 ~ 2.51 (m)、1.86 ~ 1.78 (m)、1.72 ~ 1.63 (m)、1.62 ~ 1.51 (m) 及び 1.17 (d) を有するものである、化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

請求項 6 記載の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩において、前記化合物の ^{13}C NMR (125 MHz、 $CDCl_3$) スペクトルは以下の化学シフト、146.6、143.8、133.9、132.8、129.9、129.7、128.6、120.8、114.5、110.9、55.8、51.9、50.2、38.5、31.9、31.6、29.7、26.9、22.6 及び 19.9 から選択された少なくとも 16 ピークを有するものである、化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

請求項 5 記載の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩において、前記化合物の 1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) スペクトルは以下のピーク、7.10 ~ 7.30 (m、4H)、6.63 (br s、1H)、6.58 (m、1H)、6.48 (m、1H)、3.68 (s、3H)、3.65 (m、1H)、3.58 (m、1H)、2.57 (m、1H)、2.50 (m、1H)、2.35 (m、1H)、1.73 (m、1H)、1.49 (m、1H)、及び 1.04 (d、3H) を有するものである、化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

請求項 8 記載の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩において、前記化合物の ^{13}C NMR (125 MHz、 CD_3OD) スペクトルは以下のピーク、147.5、145.3、137.2、133.3、132.6、129.9、128.1、120.4、114.7、111.6、54.9、51.3、49.2、37.7、31.5 及び 18.0 を有するものである、化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

(a) 粗生成物を製造するために、反応性アミノ化条件下で 4 - トリフルオロメチルベンジルアミンとショウガ油を反応させる工程であって、前記ショウガ油と前記 4 - トリフルオロメチルベンジルアミンの割合が、重量で約 3 : 1 である、前記反応させる工程と、

(b) 化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩の少なくとも 80 重量%、85 重量%、90 重量%または 95 重量%を有する組成物を分離させる工程と、

を有する方法によって形成される化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩であって、

前記化合物の $[M + H^+]$ の質量分析スペクトルは約 353 である、

化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

請求項 10 記載の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩において、前記化合物の ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) スペクトルは以下のピーク、7.57 (d、2H)、7.43 (d、2H)、6.82 (d、1H)、6.65 (m、2H)、5.16 ~ 4.42 (br s、2H)、3.90 (d、1H)、3.84 (s、3H)、3.80 (d、1H)、2.76 ~ 2.70 (m、1H)、2.67 ~ 2.55 (m、2H)、1.84 ~ 1.77 (m、1H)、1.69 ~ 1.63 (m、1H)、及び、1.17 (d、3H) を有するものである、化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 12】

請求項 11 記載の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩において、前記化合物の ^{13}C NMR (125 MHz、 CDCl_3) スペクトルは以下の化学シフト 146.7、144.6、143.9、134.0、129.1、128.4、127.5、125.4、125.3、123.2、120.8、114.6、111.0、55.7、52.1、50.6、38.8、32.0、20.1 から選択された少なくとも 17 ピークを有するものである、化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【請求項 13】

患者において認知機能低下及び／またはアルツハイマー疾患を阻害、治療、及び／または軽減する方法であって、前記患者に、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 つの化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩を投与する工程を有するものである、方法。

【請求項 14】

請求項 13 記載の方法において、前記認知機能低下及び／またはアルツハイマー疾患を阻害、治療及び／または軽減する方法は、

(i) 長期間の増強の回復、及び／または、

(ii) 神経変性を阻害、治療及び／または軽減する工程、及び／または、

(iii) 一般的なアミロイドシスを阻害、治療及び／または軽減する工程、及び／または、

(iv) アミロイド生成、アミロイド組み立て、アミロイド凝集、アミロイドオリゴマー結合及びアミロイド堆積の 1 つまたはそれ以上を阻害、治療及び／または軽減する工程、及び／または、

(v) 神経細胞での 1 若しくはそれ以上の A ベータオリゴマーの活性 / 効果を阻害、治療及び／または軽減する工程、

の 1 つまたはそれ以上を有するものである、方法。

【請求項 15】

請求項 13 記載の方法において、前記認知機能低下及び／またはアルツハイマー疾患を阻害、治療、及び／または軽減する方法は、アミロイド生成、アミロイド組み立て、神経細胞での 1 若しくはそれ以上の A ベータオリゴマーの活性 / 効果、アミロイド凝集、アミロイド結合、及びアミロイド堆積の 1 つまたはそれ以上を阻害、治療、及び／または軽減する工程を有するものである、方法。

【請求項 16】

請求項 13 記載の方法において、前記認知機能低下及び／またはアルツハイマー疾患を阻害、治療、及び／または軽減する方法は、神経細胞での 1 若しくはそれ以上の A ベータオリゴマーの活性 / 効果、アミロイド凝集、アミロイド結合、及びアミロイド堆積を阻害、治療、及び／または軽減する工程を有するものである、方法。

【請求項 17】

請求項 3 ~ 12 記載のいずれか 1 つの化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩を患者に投与する工程を有する、認知機能低下及び／またはアルツハイマー疾患を阻害、治療、及び／または軽減する方法。

【請求項 18】

請求項 17 記載の方法において、前記認知機能低下及び／またはアルツハイマー疾患を阻害、治療、及び／または軽減する方法は、

(i) 長期間の増強の回復、及び／または、

(i i) 神経変性を阻害、治療及び／または軽減する工程、及び／または、

(i i i) 一般的なアミロイドシスを阻害、治療、及び／または軽減する工程、及び／または、

(i v) アミロイド生成、アミロイド組み立て、アミロイド凝集、アミロイドオリゴマー結合、及びアミロイド堆積の1つまたはそれ以上を阻害、治療、及び／または軽減する工程、及び／または、

(v) 神経細胞での1若しくはそれ以上のAベータオリゴマーの活性／効果を阻害、治療、及び／または軽減する工程、

の1つまたはそれ以上を有するものである、方法。

【請求項19】

請求項17記載の方法において、前記認知機能低下及び／またはアルツハイマー疾患を阻害、治療、及び／または軽減する方法は、アミロイド生成、アミロイド組み立て、神経細胞での1若しくはそれ以上のAベータオリゴマーの活性／効果、アミロイド凝集、アミロイド結合、及びアミロイド堆積の1つまたはそれ以上を阻害、治療、及び／または軽減する工程を有するものである、方法。

【請求項20】

請求項17記載の方法において、前記認知機能低下及び／またはアルツハイマー疾患を阻害、治療、及び／または軽減する方法は、神経細胞での1若しくはそれ以上のAベータオリゴマーの活性／効果、アミロイド凝集、アミロイド結合、及びアミロイド堆積の1つまたはそれ以上を阻害、治療、及び／または軽減する工程を有するものである、方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0001】

この出願は、2009年4月9日出願の米国仮出願番号61/167,984、2010年2月26日出願の米国仮出願番号61/308,667、及び、2010年3月1日出願の米国仮出願番号61/309,091に対して優先権の利益を主張するものであり、それぞれは完全に本明細書に参照により組み込まれる。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

（先行技術文献）

（特許文献）

（特許文献1） 米国特許出願公開第2008/0193574号明細書

（非特許文献）

（非特許文献1） DEDOV et al., "Gingerols: a novel class of vanilloid receptor (VR1) agonists." British Journal of Pharmacology (2002) 137, pp 793 - 798, November 2002 (11.2002), pg 794 Fig. 1

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】