

【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2年11月5日(2020.11.5)

【公表番号】特表2019-534861(P2019-534861A)

【公表日】令和1年12月5日(2019.12.5)

【年通号数】公開・登録公報2019-049

【出願番号】特願2019-514780(P2019-514780)

【国際特許分類】

C 07 C 233/62 (2006.01)
A 61 P 31/04 (2006.01)
A 61 P 25/00 (2006.01)
A 61 P 1/02 (2006.01)
A 61 P 3/10 (2006.01)
A 61 P 9/00 (2006.01)
A 61 P 19/02 (2006.01)
A 61 P 17/06 (2006.01)
A 61 P 11/00 (2006.01)
A 61 P 35/00 (2006.01)
A 61 P 13/12 (2006.01)
A 61 P 1/16 (2006.01)
A 61 P 27/02 (2006.01)
A 61 P 27/06 (2006.01)
A 61 P 29/00 (2006.01)
A 61 P 25/28 (2006.01)
A 61 P 25/08 (2006.01)
A 61 P 25/16 (2006.01)
A 61 P 21/02 (2006.01)
A 61 P 25/14 (2006.01)
A 61 P 25/18 (2006.01)
A 61 K 45/00 (2006.01)
A 61 P 43/00 (2006.01)
A 61 P 3/06 (2006.01)
A 61 K 31/16 (2006.01)
C 07 D 257/04 (2006.01)
A 61 K 31/41 (2006.01)
C 07 D 213/82 (2006.01)
A 61 K 31/44 (2006.01)
C 07 D 239/36 (2006.01)
A 61 K 31/505 (2006.01)
C 07 D 261/12 (2006.01)
A 61 K 31/42 (2006.01)
C 07 D 401/12 (2006.01)
C 07 D 413/12 (2006.01)
A 61 K 31/4439 (2006.01)
C 07 D 495/04 (2006.01)
A 61 K 31/4192 (2006.01)
C 07 D 403/14 (2006.01)
C 07 D 405/14 (2006.01)
C 07 D 239/40 (2006.01)

C 0 7 D	213/68	(2006.01)
C 0 7 D	213/70	(2006.01)
C 0 7 C	237/34	(2006.01)
C 0 7 C	321/14	(2006.01)
C 0 7 C	235/50	(2006.01)
C 0 7 C	233/78	(2006.01)
C 0 7 C	245/08	(2006.01)
C 0 7 C	235/10	(2006.01)
C 0 7 C	381/00	(2006.01)
C 0 7 C	317/28	(2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C	233/62	C S P
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 K	31/16	
C 0 7 D	257/04	A
A 6 1 K	31/41	
C 0 7 D	213/82	
A 6 1 K	31/44	
C 0 7 D	239/36	
A 6 1 K	31/505	
C 0 7 D	261/12	
A 6 1 K	31/42	
C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	413/12	
A 6 1 K	31/4439	
C 0 7 D	495/04	1 0 3
A 6 1 K	31/4192	
C 0 7 D	403/14	

C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 239/40
 C 0 7 D 213/68
 C 0 7 D 213/70
 C 0 7 C 237/34
 C 0 7 C 321/14
 C 0 7 C 235/50
 C 0 7 C 233/78
 C 0 7 C 245/08
 C 0 7 C 235/10
 C 0 7 C 381/00
 C 0 7 C 317/28

【手続補正書】

【提出日】令和2年9月15日(2020.9.15)

【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

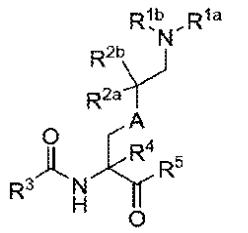
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化259】



による化合物またはその薬学的に許容される塩 [式中、

Aは、-CH₂-および-O-からなる群から選択され、R^{1a}およびR^{1b}は、水素、C_{1～4}アルキルおよびアミン保護基からなる群からそれぞれ独立して選択され、R^{2a}およびR^{2b}は、水素、ハロゲン、C_{1～4}ハロアルキルおよびC_{1～4}ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、R³は、C_{3～8}シクロアルキル、C_{3～8}アルキル、3～12員のヘテロシクリル、C_{6～10}アリール、5～12員のヘテロアリールおよびレポーター部分からなる群から選択され、R³は、1つまたは複数のR^{3a}置換基により必要に応じて置換されており、R^{3a}はそれぞれ、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-OH、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}ハロアルキル、C_{1～4}アルコキシ、C_{1～4}ハロアルコキシ、-N(R^c)₂、-N⁺(R^b)₃、-(CH₂)_kC(O)R^b、-NR^c(CH₂)_uC(O)R^b、-O(CH₂)_uC(O)R^b、-(CH₂)_kCONR^cR^c、-(CH₂)_kNR^cC(O)R^b、-NR^c(CH₂)_uCONR^cR^c、-NR^c(CH₂)_uNR^cC(O)R^b、-O(CH₂)_uCONR^cR^cおよび-O(CH₂)_uNR^cC(O)R^b、および必要に応じて置換されているトリアゾリルからなる群から独立して選択され、R^bはそれぞれ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}ハロアルキルおよびC_{1～4}ジュウテロ

アルキルからなる群から独立して選択され、

R^c はそれぞれ、水素および $C_{1 \sim 8}$ アルキルからなる群から独立して選択され、

下付文字 k はそれぞれ、0、1、2、3、4、5 および 6 から独立して選択され、

下付文字 u はそれぞれ、1、2、3、4、5 および 6 から独立して選択され、

R^4 は、水素および $C_{1 \sim 4}$ アルキルからなる群から選択され、

R^5 は、 $-CH_2R^{5a}$ 、 $-CHS(O)(R^{5b})_2$ および $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキルからなる群から選択され、

R^{5a} は、 $-O-R^6$ 、 $-S-R^7$ 、 $-SO-R^7$ 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-N(R^8)_2$ 、5 ~ 12 員のヘテロアリールおよび 3 ~ 12 員のヘテロシクリルからなる群から選択され、

5 ~ 12 員のヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_{1 \sim 3}$ アルキルおよび $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のメンバーにより必要に応じて置換されており、

3 ~ 12 員のヘテロシクリルは、オキソ、ハロゲン、 $C_{1 \sim 3}$ アルキルおよび $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のメンバーにより必要に応じて置換されており、

R^{5b} はそれぞれ、独立して選択される $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

R^6 および R^7 は、フェニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキルおよび 5 ~ 12 員のヘテロアリールからなる群から選択され、

フェニルは、1 ~ 5 個のハロゲンにより置換されており、

5 ~ 12 員のヘテロアリールは、1 つまたは複数のハロゲン、 $C_{1 \sim 3}$ アルキルまたは $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルにより必要に応じて置換されており、

R^8 はそれぞれ、独立して選択される $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

R^5 は、消光部分 R^9 を必要に応じて含み、

ただし、 R^5 は、2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェノキシメチル以外であることを条件とする]。

【請求項 2】

R^3 が、 $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{3 \sim 8}$ アルキル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、5 ~ 12 員のヘテロアリールおよび 3 ~ 12 員のヘテロシクリルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、1 つまたは複数の R^{3a} 置換基により必要に応じて置換されている、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^3 が、シクロペンチルおよびフェニルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、1 つまたは複数の R^{3a} 置換基により必要に応じて置換されている、請求項 1 もしくは請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R^{3a} がそれぞれ、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシ、 $-N(R^c)_2$ 、 $-N^+(R^b)_3$ および $-NR^cC(O)R^b$ からなる群から独立して選択される、請求項 2 もしくは請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R^3 がシクロペンチルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R^3 が、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシにより置換されている $C_{3 \sim 8}$ アルキルである、請求項 1 もしくは請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

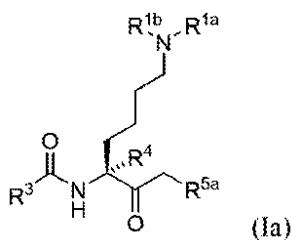
【請求項 7】

R^3 がメトキシプロピルである、請求項 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

式 I a :

【化 2 6 1】



による構造を有する、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R⁴ が水素である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^{5a} が、 -O-フェニルであり、フェニルが、1 ~ 5 個のハロゲンにより置換されている、請求項 8 もしくは請求項 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R^{5a} 中のハロゲンがそれぞれ、F および Cl からなる群から独立して選択される、請求項 10 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R^{5a} 中のハロゲンがそれぞれ、F である、請求項 11 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

R^{5a} が、2, 3, 6 - トリフルオロフェノキシ、2, 3, 5 - トリフルオロフェノキシ、2, 3, 4 - トリフルオロフェノキシ、3, 4, 5 - トリフルオロフェノキシ、2, 3 -ジフルオロフェノキシ、2, 4 -ジフルオロフェノキシ、2, 5 -ジフルオロフェノキシ、2, 6 -ジフルオロフェノキシ、3, 4 -ジフルオロフェノキシ、3, 5 -ジフルオロフェノキシ、2 -フルオロフェノキシ、3 -フルオロフェノキシおよび4 -フルオロフェノキシからなる群から選択される、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

R⁵ が -C H₂ R^{5a} であり、R^{5a} が -O-R⁶ であり、R⁶ が C₁ ~ ₆ ハロアルキルである、請求項 8 もしくは請求項 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R⁵ が -C H₂ R^{5a} であり、R^{5a} が、-O-R⁶ であり、R⁶ が、ハロゲンおよび C₁ ~ ₃ アルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のメンバーにより必要に応じて置換されている 5 ~ 12 員のヘテロアリールである、請求項 8 もしくは請求項 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

R^{5a} が、-N(R⁸)₂、5 ~ 12 員のヘテロアリールおよび 3 ~ 12 員のヘテロシリルからなる群から選択され、

5 ~ 12 員のヘテロアリールが、ハロゲン、C₁ ~ ₃ アルキルおよび C₁ ~ ₃ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のメンバーにより必要に応じて置換されており、

3 ~ 12 員のヘテロシリルが、オキソ、ハロゲン、C₁ ~ ₃ アルキルおよび C₁ ~ ₃ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のメンバーにより必要に応じて置換されている、

請求項₈もしくは請求項₉に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項₁₇】

R^5 が、 $-CH_2R^{5a}$ および $-CHS(O)(R^{5b})_2$ からなる群から選択され、

R^{5a} が、 $-S-R^7$ および $-S-(O)_2R^7$ からなる群から選択され、

R^7 が、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{1~6}$ ハロアルキル、5~12員のヘテロアリールおよび3~12員のヘテロシクリルからなる群から選択される。

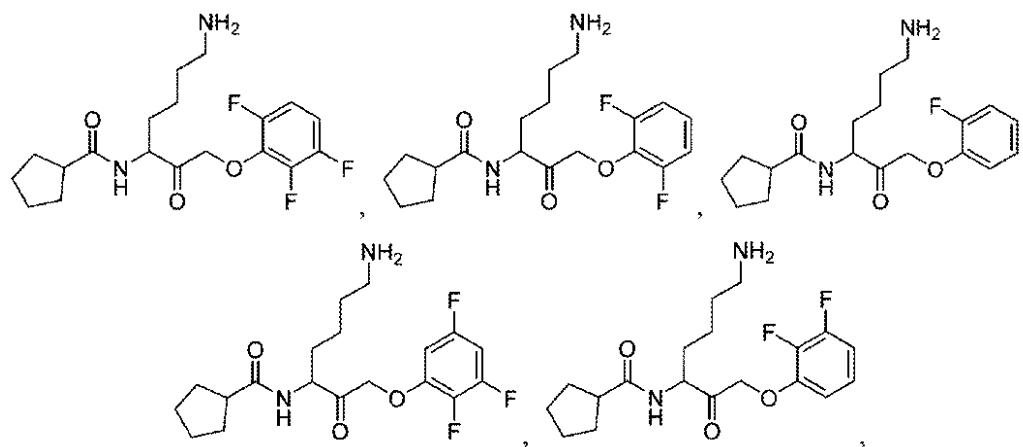
請求項₈もしくは請求項₉に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項₁₈】

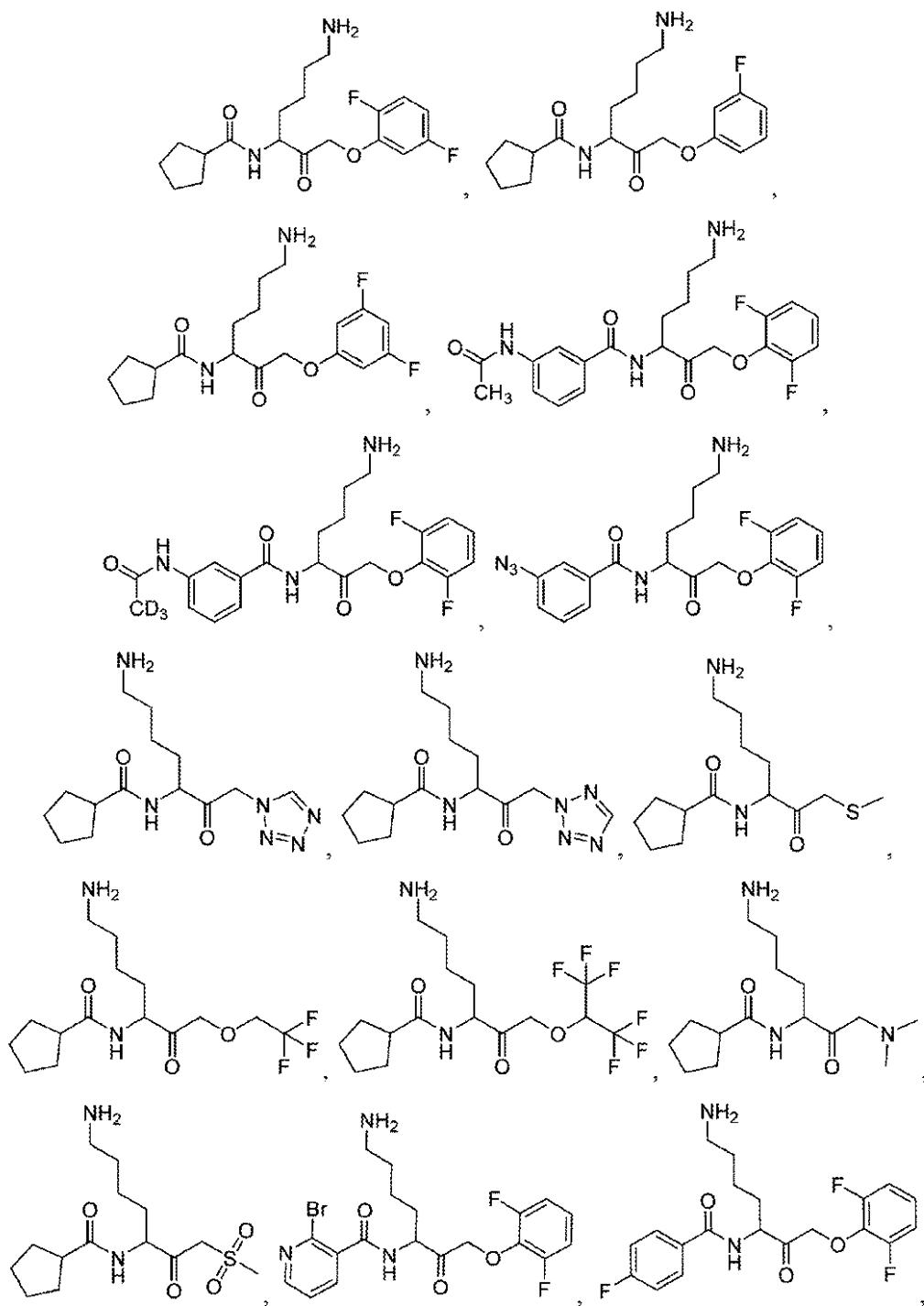
R^5 が $C_{1~6}$ ハロアルキルである、請求項₈または請求項₉に記載の化合物。

【請求項₁₉】

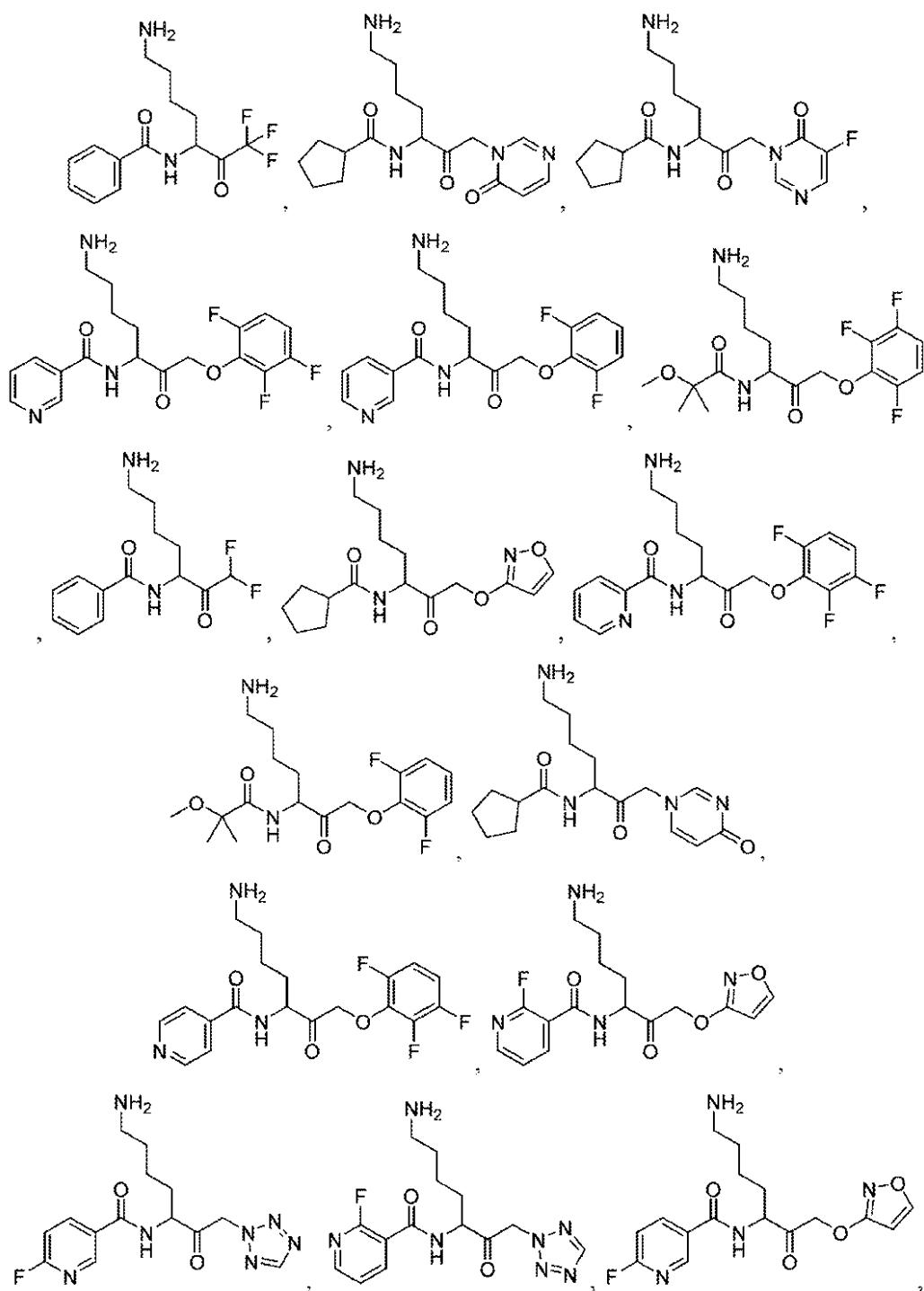
【化₂₆₂】



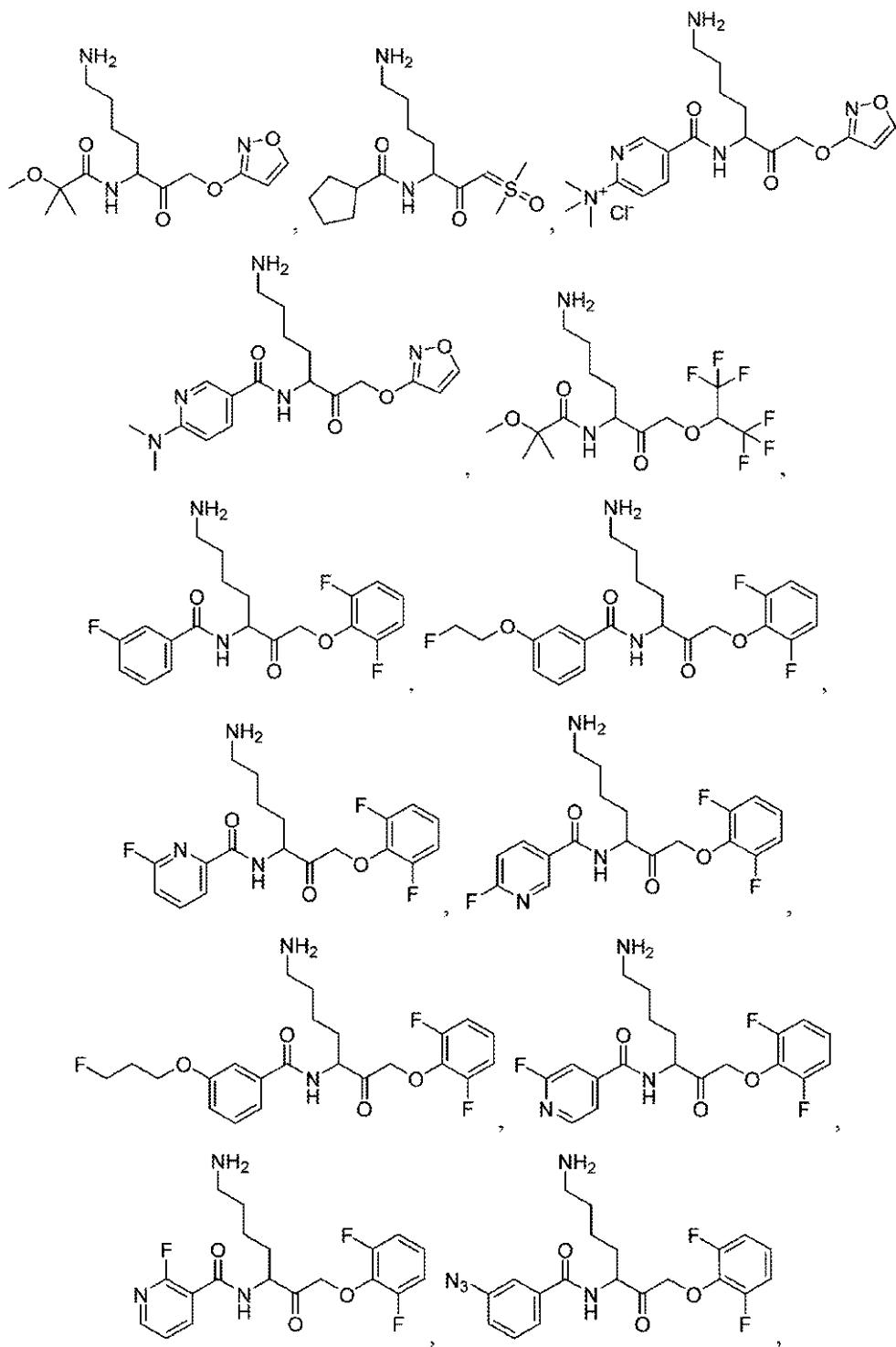
【化 2 6 3】



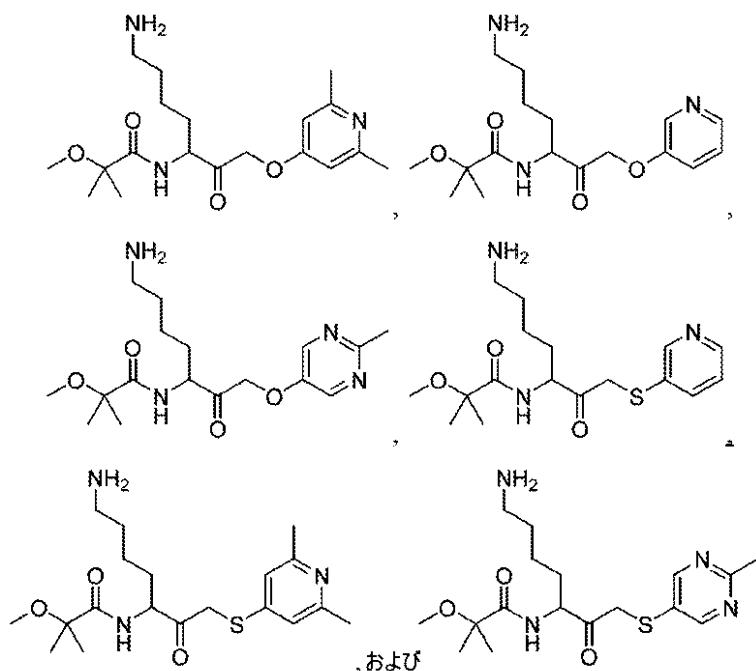
【化 2 6 4】



【化 2 6 5】



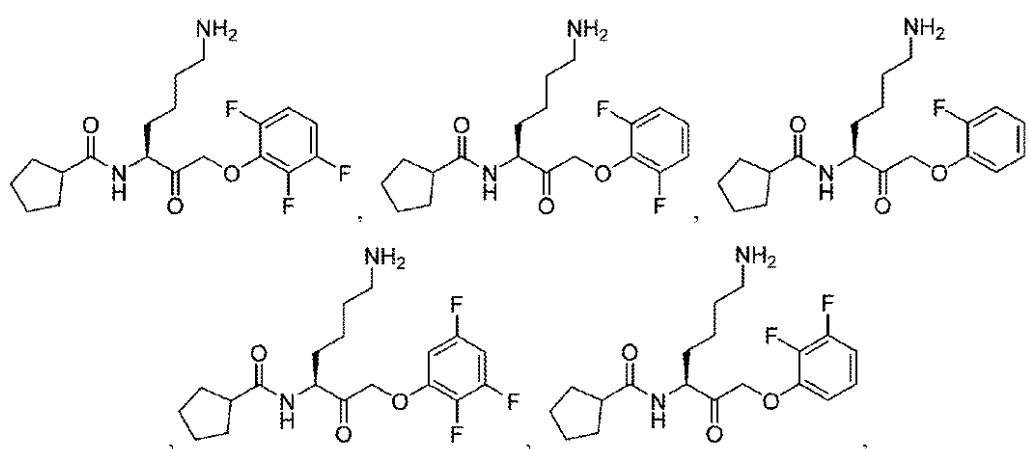
【化266】



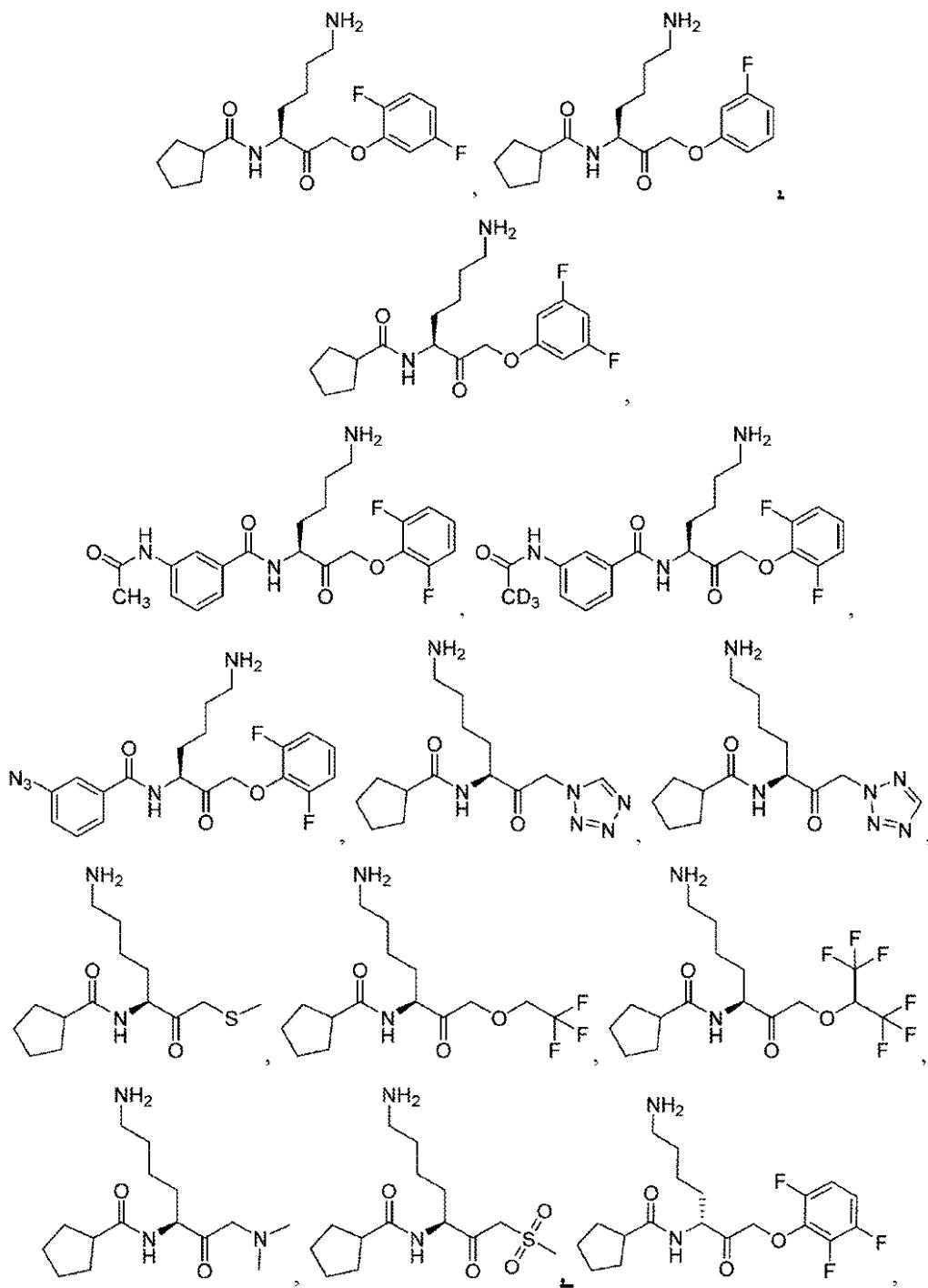
からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

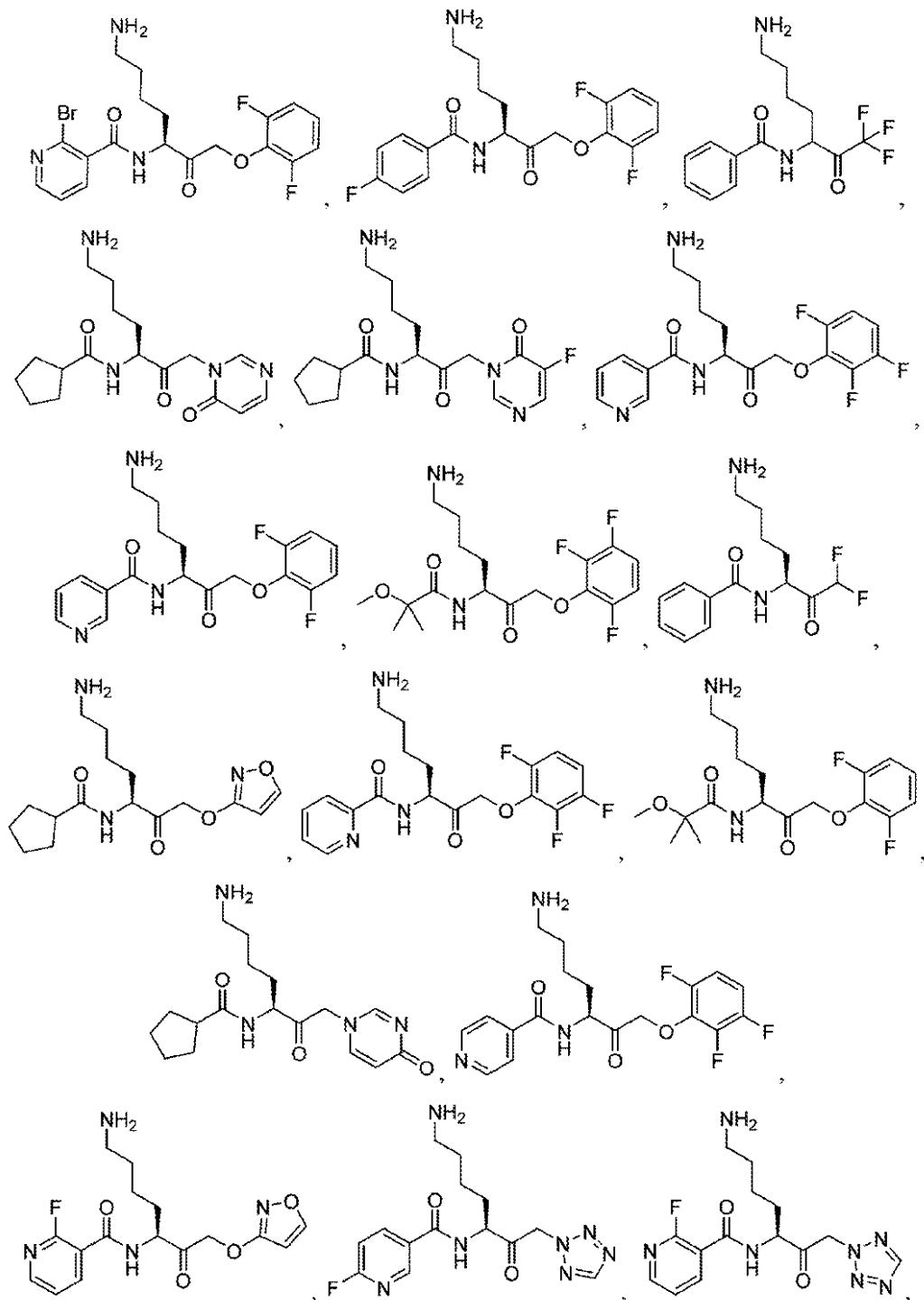
【化267】



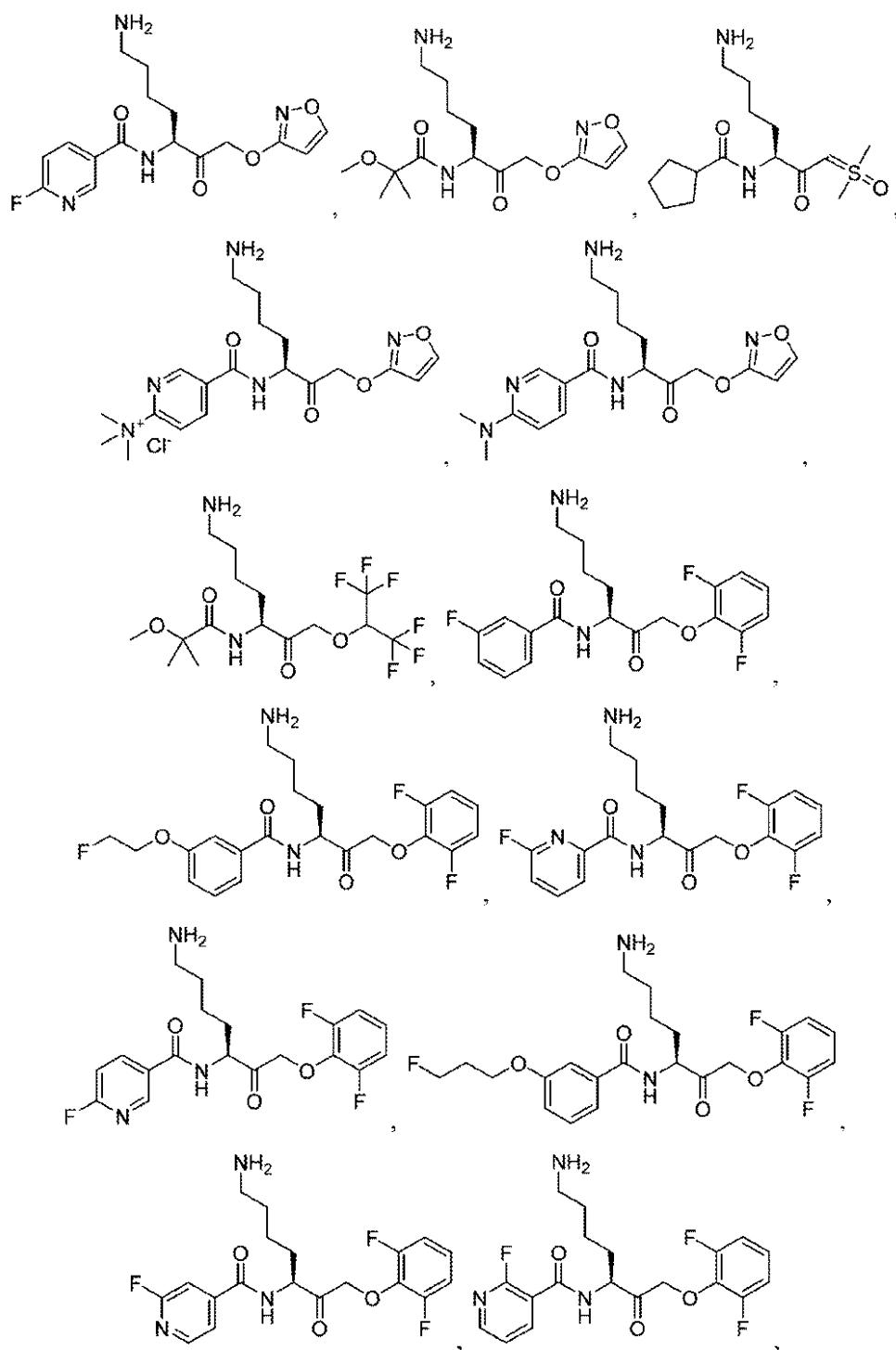
【化 2 6 8】



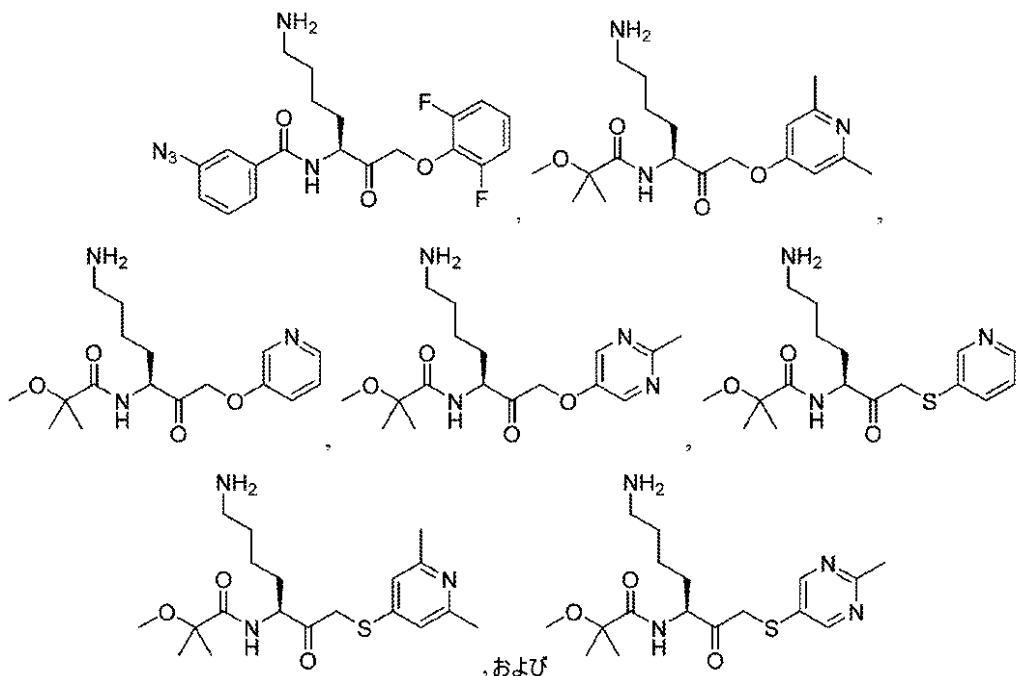
【化 2 6 9】



【化 2 7 0】



【化271】



からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

請求項1から20のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物。

【請求項22】

P. gingivalis 感染に関連する疾患または状態を処置するための、請求項1から20のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物であって、前記組成物は、前記化合物もしくは前記その薬学的に許容される塩の有効量で前記対象に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項23】

前記疾患または状態が、脳障害、歯周病、糖尿病、心血管疾患、関節炎、関節リウマチ、骨関節炎、感染性関節炎、乾癬性関節炎、早産のリスク上昇、肺炎、がん、腎臓疾患、肝疾患、網膜障害および緑内障からなる群から選択される、請求項22に記載の組成物。

【請求項24】

前記疾患または状態が脳障害である、請求項23に記載の組成物。

【請求項25】

前記脳障害が、アルツハイマー病、ダウン症候群、てんかん、自閉症、パーキンソン病、本態性振戻、前頭側頭型認知症、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多発性硬化症、軽度認知障害、加齢関連性記憶障害、慢性外傷性脳症、脳卒中、脳血管疾患、レビー小体病、多系統萎縮症、統合失調症およびうつ病からなる群から選択される、請求項24に記載の組成物。

【請求項26】

前記組成物が、コリンエステラーゼ阻害剤、セロトニンモジュレーター、NMDAモジュレーター、A₁標的治療剤、ApoE標的治療剤、ミクログリア標的治療剤、血液脳関門標的治療剤、タウ標的治療剤、補体標的治療剤および抗炎症剤からなる群から選択される1つまたは複数の活性剤と組み合わせて前記対象に投与されることを特徴とする、請求項25に記載の組成物。

【請求項27】

前記組成物が、少なくとも1ヶ月間、または少なくとも1年間、または少なくとも10

年間、前記対象に投与されることを特徴とする、請求項22に記載の組成物。

【請求項28】

前記対象が、ヒト、イヌまたはネコであることを特徴とする、請求項22に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

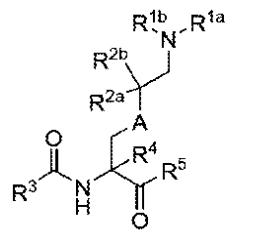
別の実施形態では、本発明は、レポーター部分およびジンジパイン反応性部分を含む化合物、ならびに生物学試料中のジンジパイン活性を検出する方法を提供する。本方法は、ジンジパインが化合物のジンジパイン反応性部分と反応するのに十分な条件下で、生物学試料および上記の化合物を含む混合物を形成するステップ、混合物中の化合物のレポーター部分を検出するステップ、およびレポーター部分が検出される場合にジンジパインが生物学試料中に存在していると判定するステップとを含む。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式I:

【化259】



による化合物またはその薬学的に許容される塩 [式中、

Aは、-CH₂-および-O-からなる群から選択され、

R^{1a}およびR^{1b}は、水素、C_{1～4}アルキルおよびアミン保護基からなる群からそれぞれ独立して選択され、

R^{2a}およびR^{2b}は、水素、ハロゲン、C_{1～4}ハロアルキルおよびC_{1～4}ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、

R³は、C_{3～8}シクロアルキル、C_{3～8}アルキル、3～12員のヘテロシクリル、C_{6～10}アリール、5～12員のヘテロアリールおよびレポーター部分からなる群から選択され、R³は、1つまたは複数のR^{3a}置換基により必要に応じて置換されており、

R^{3a}はそれぞれ、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-OH、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}ハロアルキル、C_{1～4}アルコキシ、C_{1～4}ハロアルコキシ、-N(R^c)₂、-N⁺(R^b)₃、-(CH₂)_kC(O)R^b、-NR^c(CH₂)_uC(O)R^b、-O(CH₂)_uC(O)R^b、-(CH₂)_kCONR^cR^c、-(CH₂)_kN(R^c)C(O)R^b、-NR^c(CH₂)_uCONR^cR^c、-NR^c(CH₂)_uNR^cC(O)R^b、-O(CH₂)_uCONR^cR^cおよび-O(CH₂)_uNR^cC(O)R^b、および必要に応じて置換されているトリアゾリルからなる群から独立して選択され、

R^bはそれぞれ、C_{1～4}アルキル、C_{1～4}ハロアルキルおよびC_{1～4}ジュウテロアルキルからなる群から独立して選択され、

R^cはそれぞれ、水素およびC_{1～8}アルキルからなる群から独立して選択され、

下付文字kはそれぞれ、0、1、2、3、4、5および6から独立して選択され、

下付文字 u はそれぞれ、1、2、3、4、5 および 6 から独立して選択され、

R⁴ は、水素および C_{1 ~ 4} アルキルからなる群から選択され、

R⁵ は、-CH₂R^{5a}、-CHS(O)(R^{5b})₂ および C_{1 ~ 6} ハロアルキルからなる群から選択され、

R^{5a} は、-O-R⁶、-S-R⁷、-SO-R⁷、-SO₂-R⁷、-N(R⁸)₂、5 ~ 12 員のヘテロアリールおよび 3 ~ 12 員のヘテロシクリルからなる群から選択され、

5 ~ 12 員のヘテロアリールは、ハロゲン、C_{1 ~ 3} アルキルおよび C_{1 ~ 3} ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のメンバーにより必要に応じて置換されており、

3 ~ 12 員のヘテロシクリルは、オキソ、ハロゲン、C_{1 ~ 3} アルキルおよび C_{1 ~ 3} ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数のメンバーにより必要に応じて置換されており、

R^{5b} はそれぞれ、独立して選択される C_{1 ~ 6} アルキルであり、

R⁶ および R⁷ は、フェニル、C_{1 ~ 6} アルキル、C_{1 ~ 6} ハロアルキルおよび 5 ~ 12 員のヘテロアリールからなる群から選択され、

フェニルは、1 ~ 5 個のハロゲンにより置換されており、

5 ~ 12 員のヘテロアリールは、1 つまたは複数のハロゲン、C_{1 ~ 3} アルキルまたは C_{1 ~ 3} ハロアルキルにより必要に応じて置換されており、

R⁸ はそれぞれ、独立して選択される C_{1 ~ 6} アルキルであり、

R⁵ は、消光部分 R⁹ を必要に応じて含み、

ただし、R⁵ は、2, 3, 5, 6 - テトラフルオロフェノキシメチル以外であることを条件とする]。

(項目 2)

R³ が、C_{3 ~ 8} シクロアルキル、C_{3 ~ 8} アルキル、C_{6 ~ 10} アリール、5 ~ 12 員のヘテロアリールおよび 3 ~ 12 員のヘテロシクリルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、1 つまたは複数の R^{3a} 置換基により必要に応じて置換されている、項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 3)

R³ が、シクロペンチルおよびフェニルからなる群から選択され、それらはそれぞれ、1 つまたは複数の R^{3a} 置換基により必要に応じて置換されている、項目 1 もしくは項目 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 4)

R^{3a} がそれぞれ、ハロゲン、-N₃、C_{1 ~ 4} アルキル、C_{1 ~ 4} ハロアルキル、C_{1 ~ 4} アルコキシ、C_{1 ~ 4} ハロアルコキシ、-N(R^c)₂、-N⁺(R^b)₃ および -NR^cC(O)R^b からなる群から独立して選択される、項目 2 もしくは項目 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 5)

R³ がシクロペンチルである、項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 6)

R³ が、C_{1 ~ 4} アルコキシにより置換されている C_{3 ~ 8} アルキルである、項目 1 もしくは項目 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

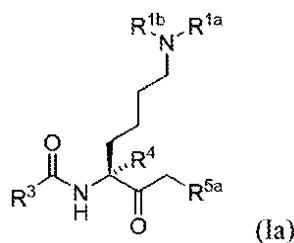
(項目 7)

R³ がメトキシプロピルである、項目 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 8)

式 I a :

【化260】



による構造を有する、項目5に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目9)

R⁴が水素である、項目8に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目10)

R^{5a}が-O-フェニルであり、フェニルが、1~5個のハロゲンにより置換されている、項目9に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目11)

R^{5a}中のハロゲンがそれぞれ、FおよびC1からなる群から独立して選択される、項目10に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

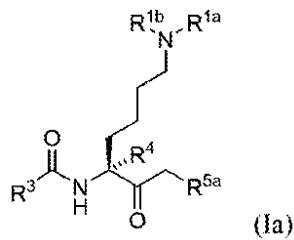
(項目12)

R^{5a}が、2,3,6-トリフルオロフェノキシ、2,3,5-トリフルオロフェノキシ、2,3-ジフルオロフェノキシ、2,5-ジフルオロフェノキシ、2,6-ジフルオロフェノキシ、3,5-ジフルオロフェノキシ、2-フルオロフェノキシおよび3-フルオロフェノキシからなる群から選択される、項目11に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目13)

式Ia:

【化261】



による構造を有する、項目1から4、6および7のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目14)

R⁴が水素である、項目1から4、6、7および13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目15)

R^{5a}が、-O-フェニルであり、フェニルが、1~5個のハロゲンにより置換されている、項目13もしくは項目14に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目16)

R^{5a}中のハロゲンがそれぞれ、FおよびC1からなる群から独立して選択される、項目15に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目17)

R^{5a}中のハロゲンがそれぞれ、Fである、項目16に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目18)

R^{5a}が、2,3,6-トリフルオロフェノキシ、2,3,5-トリフルオロフェノキシ、2,3,4-トリフルオロフェノキシ、3,4,5-トリフルオロフェノキシ、2,3-ジフルオロフェノキシ、2,4-ジフルオロフェノキシ、2,5-ジフルオロフェノキシ、2,6-ジフルオロフェノキシ、3,4-ジフルオロフェノキシ、3,5-ジフルオロフェノキシ、2-フルオロフェノキシ、3-フルオロフェノキシおよび4-フルオロフェノキシからなる群から選択される、項目1から4、6、7および13から17のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目19)

R^{5a}が、2,3,6-トリフルオロフェノキシ、2,3,5-トリフルオロフェノキシ、2,3-ジフルオロフェノキシ、2,5-ジフルオロフェノキシ、2,6-ジフルオロフェノキシ、3,5-ジフルオロフェノキシ、2-フルオロフェノキシおよび3-フルオロフェノキシからなる群から選択される、項目18に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目20)

R^{5a}が、2,3,6-トリフルオロフェノキシおよび2,6-ジフルオロフェノキシからなる群から選択される、項目18に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

。

(項目21)

R^{5a}が-C₂H₂R^{5a}であり、R^{5a}が-O-R⁶であり、R⁶がC_{1~6}ハロアルキルである、項目13もしくは項目14に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

。

(項目22)

R⁶が、トリフルオロエチルおよびヘキサフルオロプロピルからなる群から選択される、項目21に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目23)

R^{5a}が-C₂H₂R^{5a}であり、R^{5a}が、-O-R⁶であり、R⁶が、ハロゲンおよびC_{1~3}アルキルからなる群から独立して選択される1つまたは複数のメンバーにより必要に応じて置換されている5~12員のヘテロアリールである、項目13もしくは項目14に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目24)

R⁶が、イソオキサゾリルおよびピリジニルからなる群から選択される、項目23に記載の化合物。

(項目25)

R^{5a}が、-N(R⁸)₂、5~12員のヘテロアリールおよび3~12員のヘテロシクリルからなる群から選択され、

5~12員のヘテロアリールが、ハロゲン、C_{1~3}アルキルおよびC_{1~3}ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つまたは複数のメンバーにより必要に応じて置換されており、

3~12員のヘテロシクリルが、オキソ、ハロゲン、C_{1~3}アルキルおよびC_{1~3}ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つまたは複数のメンバーにより必要に応じて置換されている、

項目13もしくは項目14に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目26)

R^{5a}が、テトラゾリルおよびオキソピリミジニルからなる群から選択される、項目25に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目27)

R^{5a}が、-CH₂R^{5a}および-CHS(O)(R^{5b})₂からなる群から選択され、

R^{5a}が、-S-R⁷および-S-(O)₂R⁷からなる群から選択され、

R⁷が、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}ハロアルキル、5~12員のヘテロアリールおよび3~12員のヘテロシクリルからなる群から選択される、

項目 13 もしくは項目 14 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 28)

R⁵ が - C H₂ R^{5a} であり、R^{5a} が、- S - R⁷ および - S - (O)₂ R⁷ からなる群から選択され、R⁷ が C₁ ~₆ アルキルである、項目 27 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 29)

R⁵ が - C H₂ R^{5a} であり、R^{5a} が - S - R⁷ であり、R⁷ が、5 ~ 12 員のヘテロアリールおよび 3 ~ 12 員のヘテロシクリルからなる群から選択される、項目 27 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 30)

R⁷ が、イソオキサゾリル、ピリジニルおよびピリミジニルからなる群から選択される、項目 29 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 31)

R⁵ が - C H S (O) (R^{5b})₂ である、項目 27 に記載の化合物。

(項目 32)

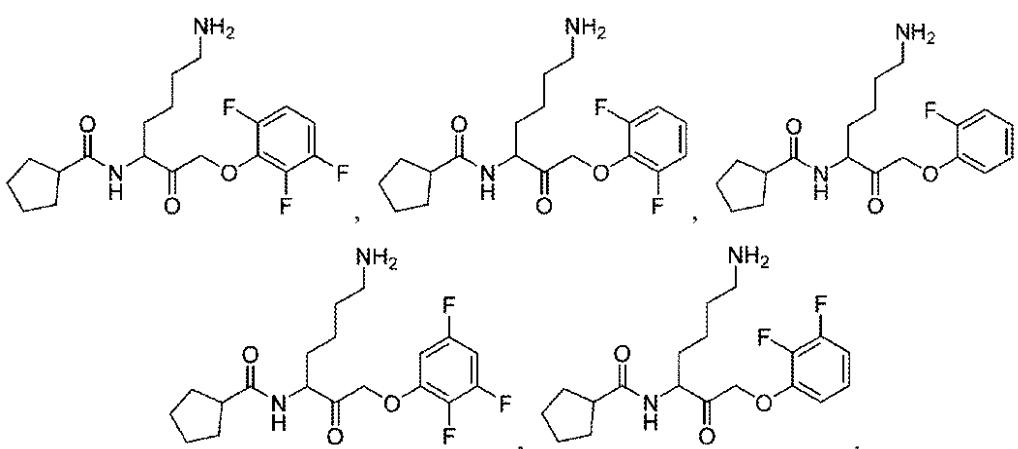
R⁵ が C₁ ~₆ ハロアルキルである、項目 13 または項目 14 に記載の化合物。

(項目 33)

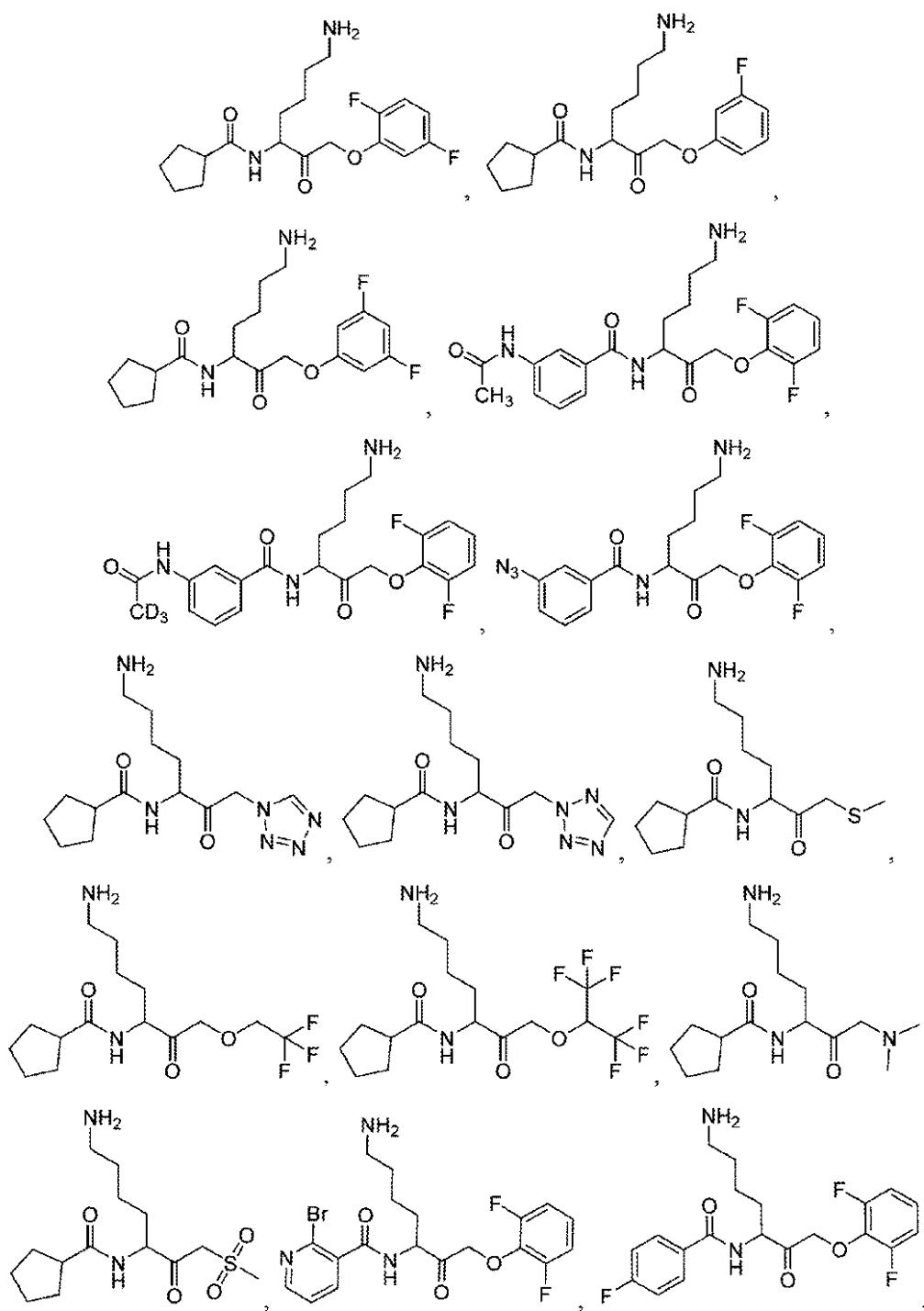
R⁵ がジフルオロメチルである、項目 32 に記載の化合物。

(項目 34)

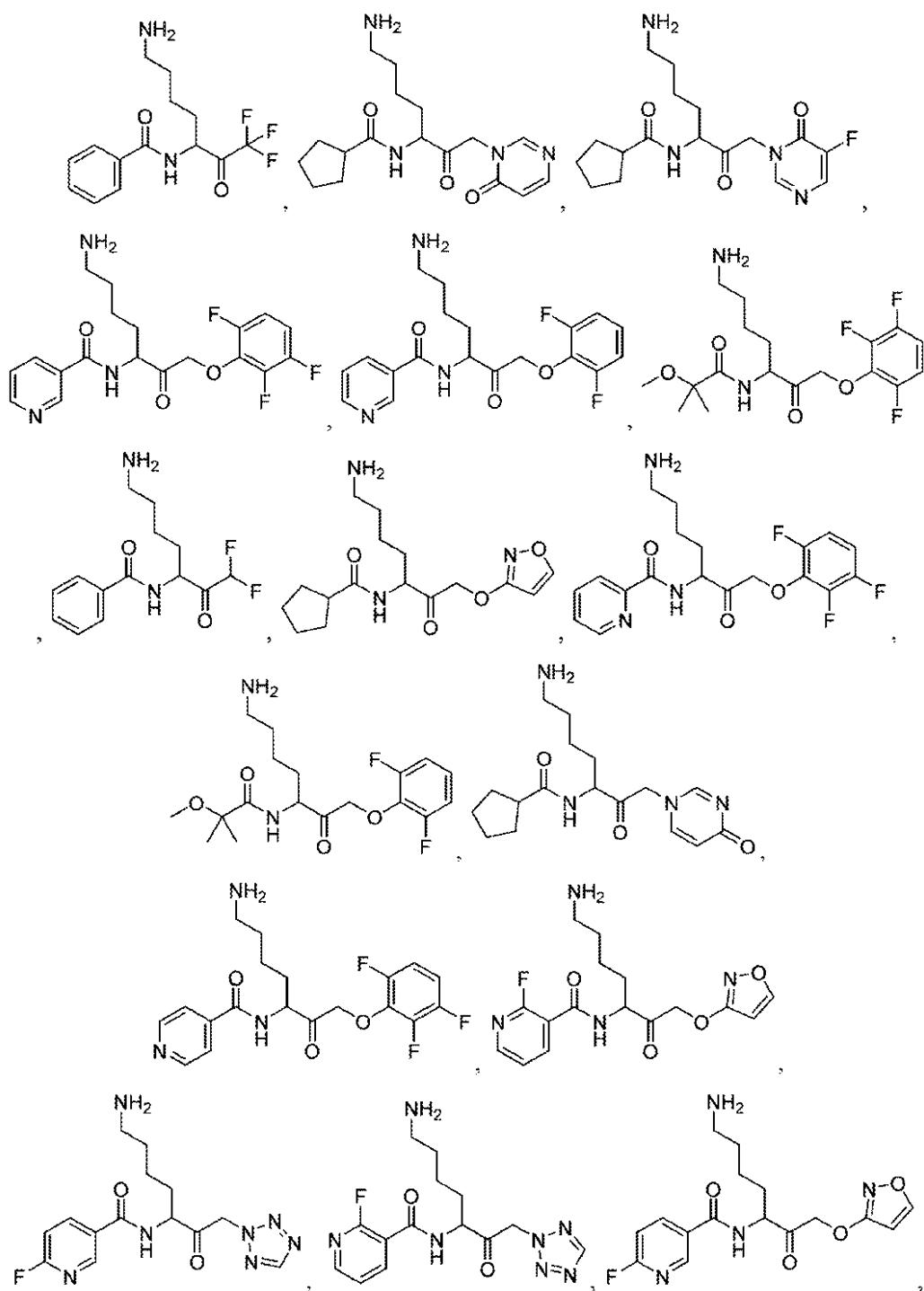
【化 262】



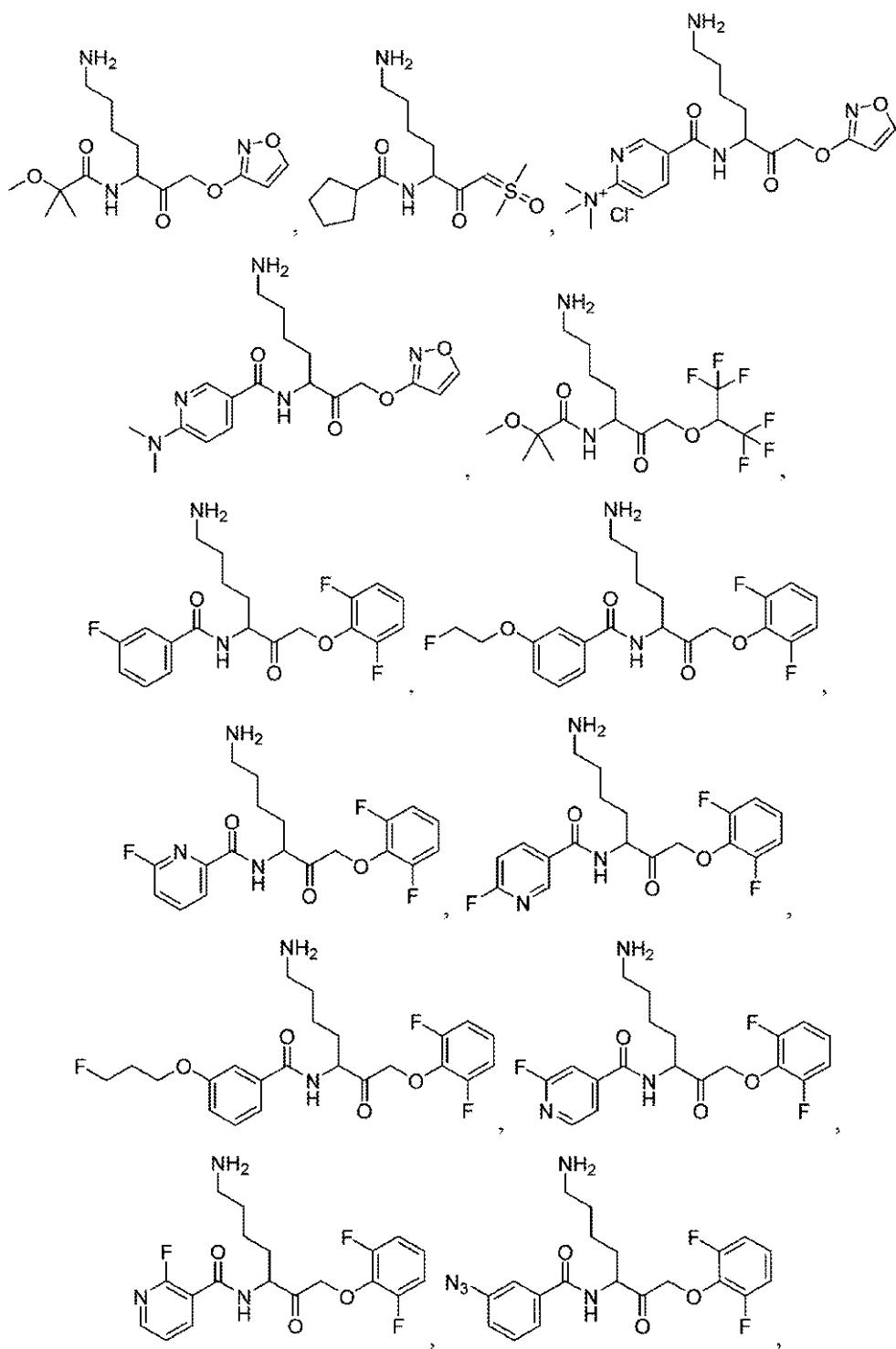
【化 2 6 3】



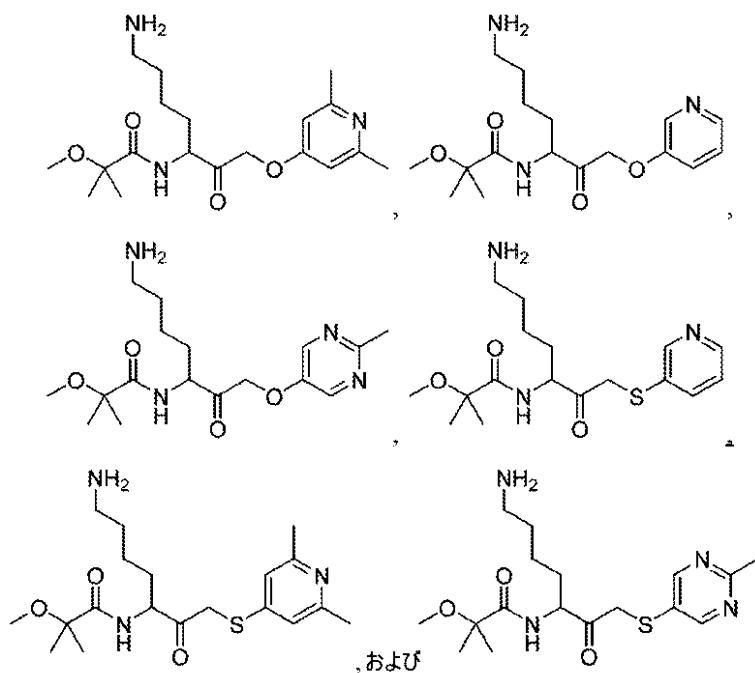
【化 2 6 4】



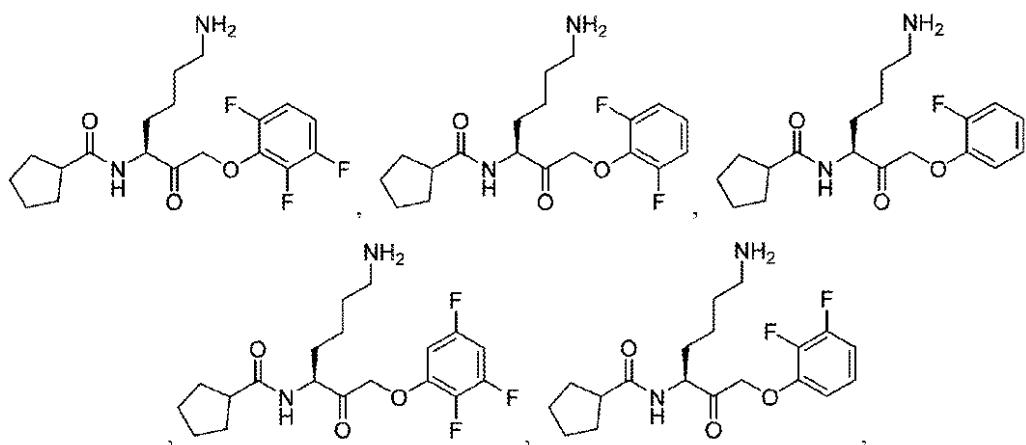
【化 2 6 5】



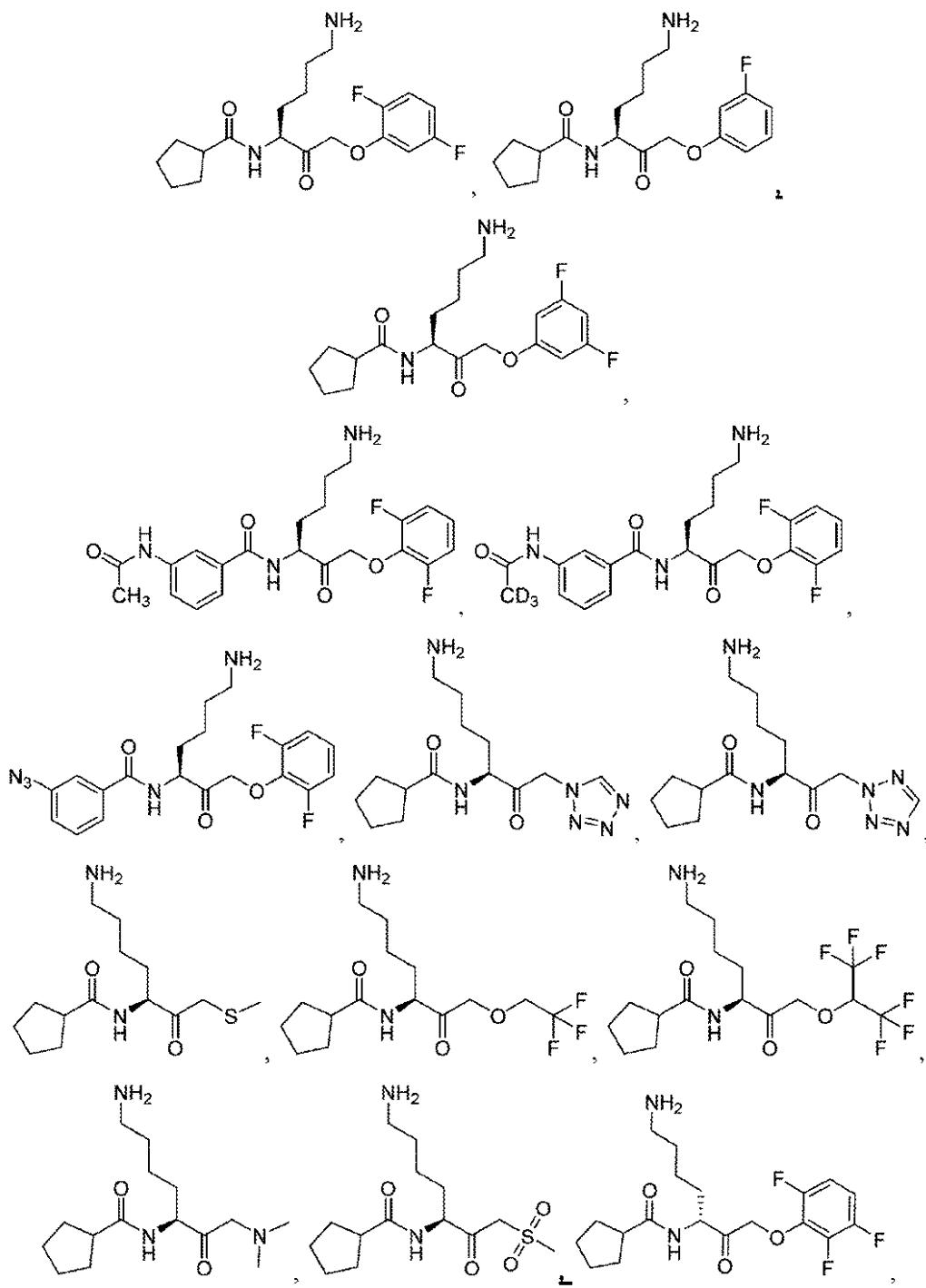
【化266】



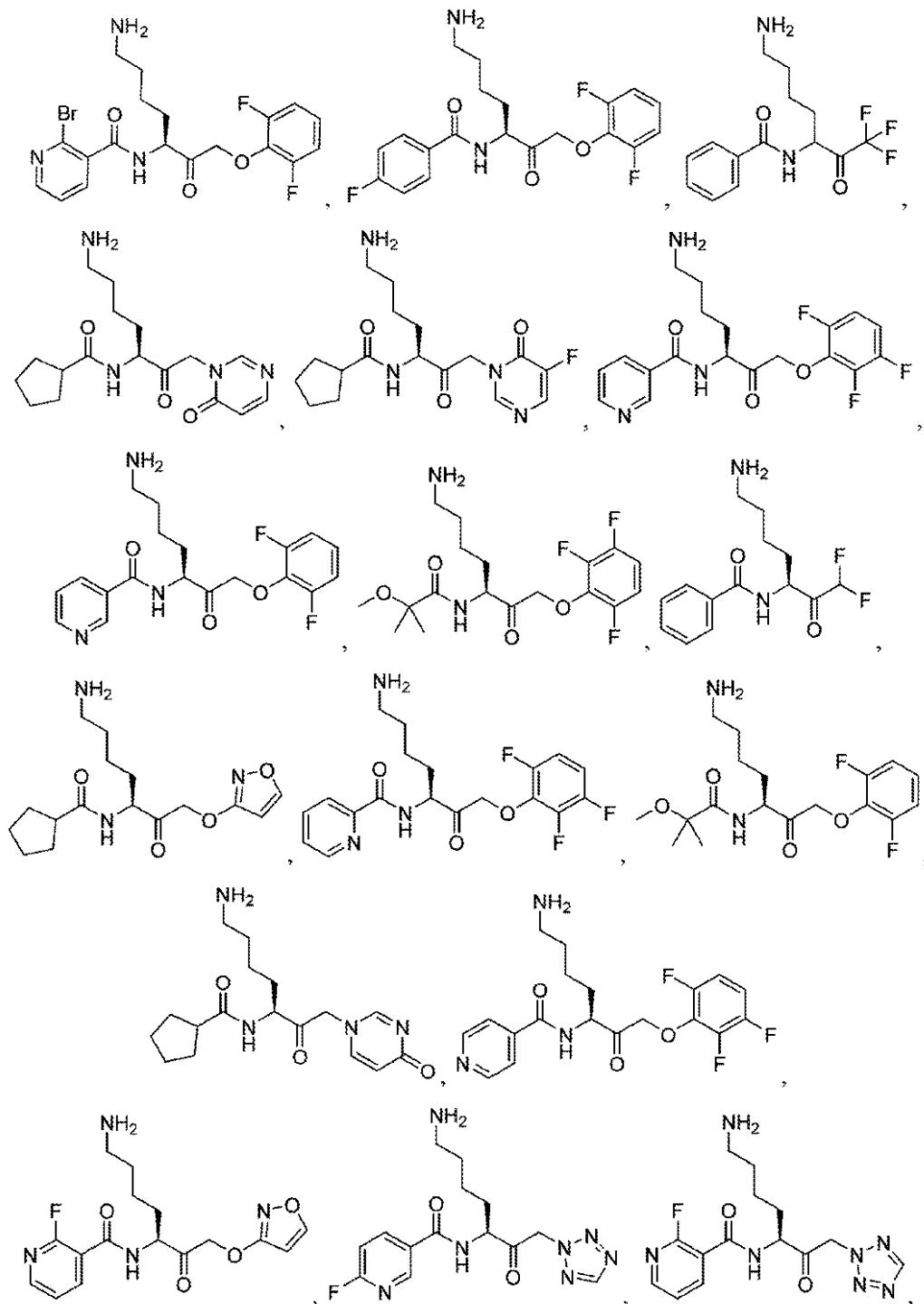
【化267】



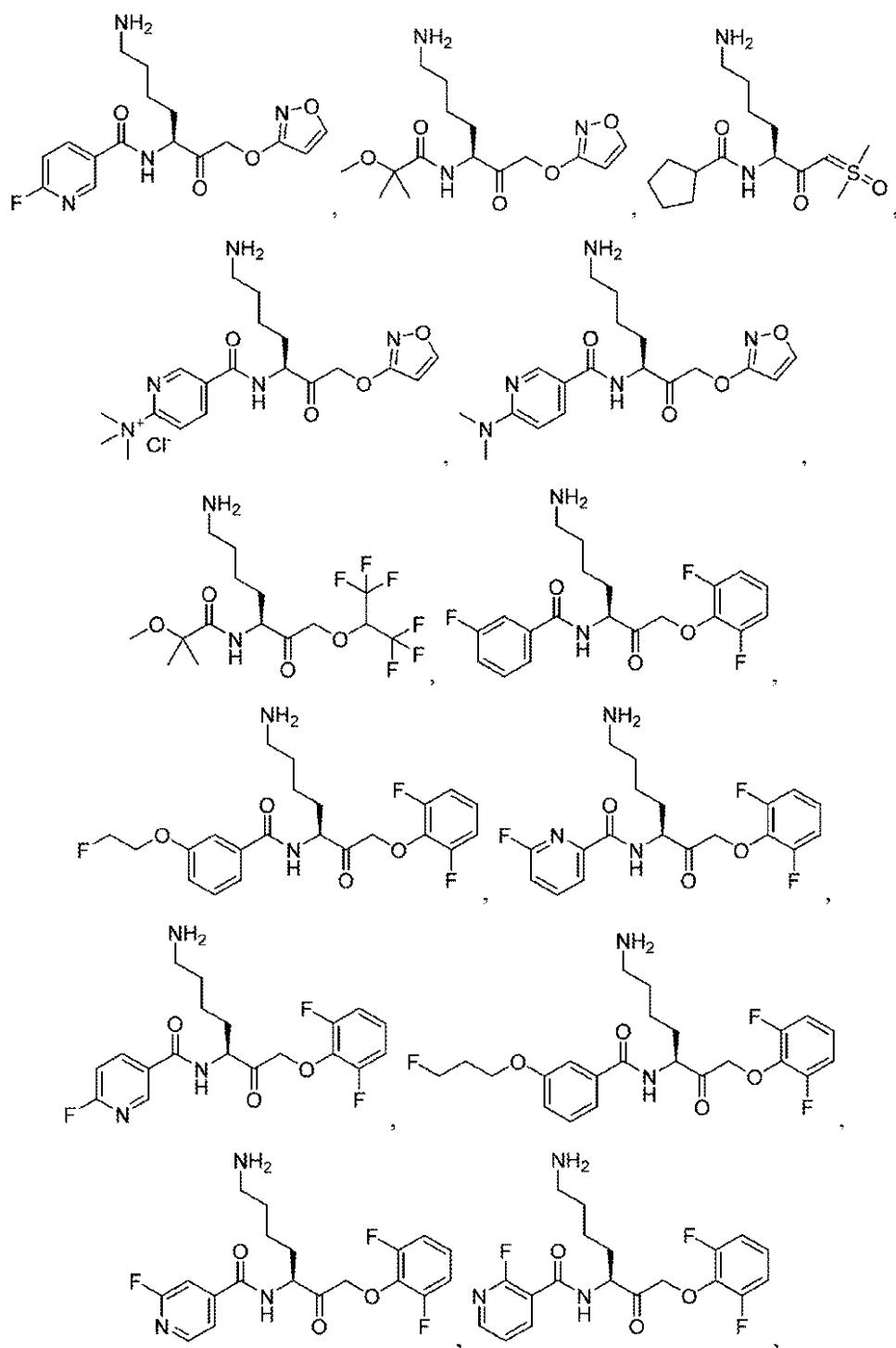
【化 2 6 8】



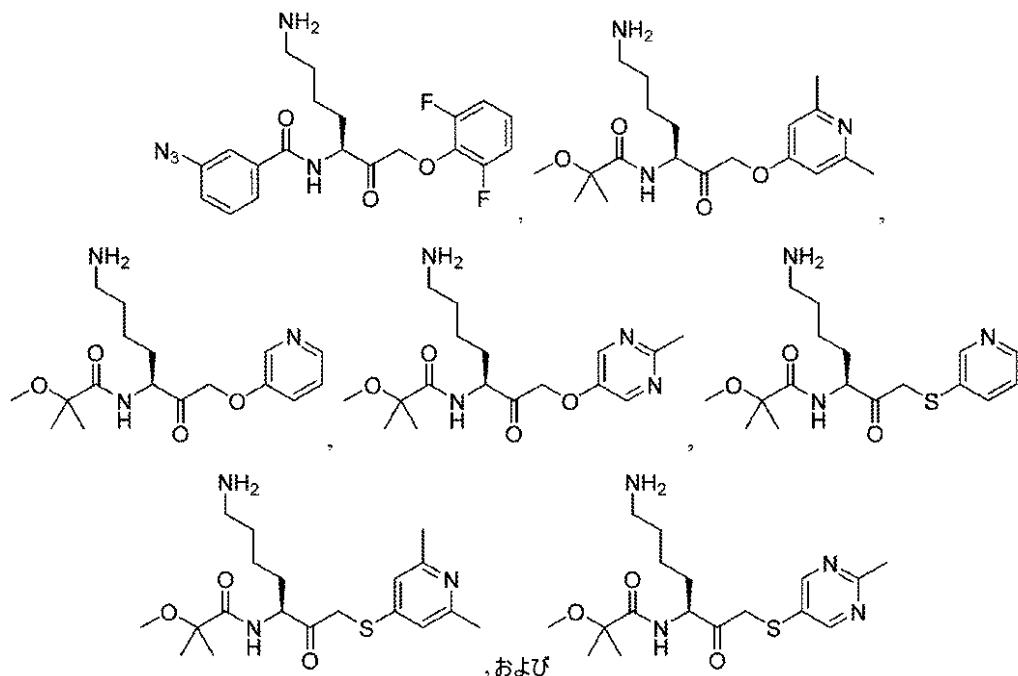
【化 2 6 9】



【化 2 7 0】



【化271】



からなる群から選択される、項目1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
(項目36)

項目1から35のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物。

(項目37)

P. gingivalis 感染に関連する疾患または状態を処置する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の項目1から35のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または有効量の項目36に記載の組成物を投与するステップを含む、方法。

(項目38)

前記疾患または状態が、脳障害、歯周病、糖尿病、心血管疾患、関節炎、関節リウマチ、骨関節炎、感染性関節炎、乾癬性関節炎、早産のリスク上昇、肺炎、がん、腎臓疾患、肝疾患、網膜障害および緑内障からなる群から選択される、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記疾患または状態が脳障害である、項目38に記載の方法。

(項目40)

前記脳障害が、アルツハイマー病、ダウン症候群、てんかん、自閉症、パーキンソン病、本態性振戦、前頭側頭型認知症、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多発性硬化症、軽度認知障害、加齢関連性記憶障害、慢性外傷性脳症、脳卒中、脳血管疾患、レビー小体病、多系統萎縮症、統合失調症およびうつ病からなる群から選択される、項目39に記載の方法。

(項目41)

前記脳障害が、アルツハイマー病である、項目40に記載の方法。

(項目42)

コリンエステラーゼ阻害剤、セロトニンモジュレーター、NMDAモジュレーター、A標的治療剤、APOE標的治療剤、ミクログリア標的治療剤、血液脳関門標的治療剤、タウ標的治療剤、補体標的治療剤および抗炎症剤からなる群から選択される1つまたは複数の活性剤を前記対象に投与するステップをさらに含む、項目41に記載の方法。

(項目43)

前記疾患または状態が歯周病である、項目38に記載の方法。

(項目44)

前記疾患または状態が肝疾患である、項目38に記載の方法。

(項目45)

前記肝疾患が非アルコール性脂肪性肝炎である、項目44に記載の方法。

(項目46)

前記疾患または状態が網膜障害である、項目38に記載の方法。

(項目47)

前記網膜障害が加齢黄斑変性である、項目46に記載の方法。

(項目48)

前記疾患または状態ががんである、項目38に記載の方法。

(項目49)

前記がんが、口腔がん、乳がん、膵臓がんおよび多型性神経膠芽腫からなる群から選択される、項目48に記載の方法。

(項目50)

前記疾患または状態が、早産のリスクの上昇である、項目38に記載の方法。

(項目51)

前記疾患または状態が関節炎である、項目38に記載の方法。

(項目52)

前記関節炎が関節リウマチまたは骨関節炎である、項目51に記載の方法。

(項目53)

前記疾患または状態が心血管疾患である、項目38に記載の方法。

(項目54)

前記疾患または状態が糖尿病である、項目38に記載の方法。

(項目55)

前記化合物が、少なくとも1ヶ月間、前記対象に投与される、項目37から54のいずれか一項に記載の方法。

(項目56)

前記化合物が、少なくとも1年間、前記対象に投与される、項目55に記載の方法。

(項目57)

前記化合物が、少なくとも10年間、前記対象に投与される、項目55に記載の方法。

(項目58)

前記化合物が、少なくとも60年間、前記対象に投与される、項目55に記載の方法。

(項目59)

前記対象が、ヒト、イヌまたはネコである、項目37から58のいずれか一項に記載の方法。

(項目60)

前記対象がヒトである、項目59に記載の方法。